

Sekretionsmuster einiger Steroidhormone
während der Gravidität und der
Post-partum-Phase beim Rind

Stefan Joachim Oschmann

Diss
Münster
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Physiologie der
Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt für
Milchwirtschaft Weißenstephan
der Technischen Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. Heinrich Karg
vorgelegt über das Institut für Physiologie,
Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Sekretionsmuster einiger Steroidhormone
während der Gravidität und der Post-partum-
Phase beim Rind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Stefan Joachim Oschmann
aus
Hammelburg

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. U. Lösch

Korreferent: Prof. Dr. M. Rüsse

Tag der Promotion: 22. Februar 1985

meinen Eltern

Inhalt

Sekretionsmuster einiger Steroidhormone während der Gravidität und der Post-Partum- Phase beim Rind

1.	Vorbemerkung	1
2.	Literatur	3
2.1.	Geschichte und Darstellung der Sexualsteroid	3
2.1.1.	Progesteron	3
2.1.2.	Östron	3
2.1.3.	Östradiol	4
2.2.	Biosynthese der weiblichen Sexual- steroid	4
2.3.	Herkunft, Transport und Regulation der Steroidhormone	7
2.3.1.	Steroidsynthese im Ovar	7
2.3.2.	Steroidsynthese während der Gravidität	9
2.4.	Zum Begriff der Kurzzeitsekretion	13
2.5.	Erkennungsmechanismen der Frühgravi- dität, die Rolle der Gonadotropine in der Trächtigkeit und ihre Wechsel- wirkungen mit den Steroidhormonen	

2.6.	Endokrinologie des Puerperiums des Rindes unter besonderer Be- rücksichtigung der ovariellen Steroidhormone	18
2.7.	Uterus-Ovar-Wechselbeziehungen	19
3.	Material und Methoden	22
3.1.	Vorbemerkung zur Durchführung der Versuche	22
3.2.	Versuch 1	22
3.2.1.	Tiermaterial	22
3.2.2.	Versuchsdurchführung	23
3.3.	Versuch 2	24
3.3.1.	Tiermaterial	24
3.3.2.	Versuchsdurchführung	24
3.4.	Versuch 3	26
3.4.1.	Tiermaterial	26
3.4.2.	Versuchsdurchführung	27
3.5.	Hormonanalytik	28
3.5.1.	Progesteronbestimmung	28
3.5.2.	Bestimmung von Östradiol-17 β und Östron	28
3.6.	Statistische Auswertung	30
3.7.	Liste der verwendeten Reagenzien, Medikamente und Geräte	
4.	Ergebnisse	34
4.1.	Versuch 1	34

4.1.1.	Progesteron	34
4.1.1.1.	Durchschnittswerte	34
4.1.1.2.	Pulsatile Sekretion	34
4.1.2.	Östradiol-17ß	38
4.1.2.1.	Durchschnittswerte	38
4.1.2.2.	Pulsatile Sekretion	38
4.1.3.	Östron	42
4.1.3.1.	Durchschnittswerte	42
4.1.3.2.	Kurzzeitsekretion	42
4.1.4.	Möglicher Zusammenhang von Gonado- tropin- und Steroidhormonsekretion	48
4.2.	Versuch 2	48
4.2.1.	Allgemeines	48
4.2.2.	Kurzzeitsekretion und eventuelle Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen	52
4.3.	Versuch 3	52
4.3.1.	Progesteronprofile	52
4.3.2.	Progesteron- und Östradiol-17ß- Konzentrationen in der Vena cava caudalis	56
4.3.2.1.	Phase I (2 - 6 Tage post partum)	56
4.3.2.2.	Phase II (Anlaufen von Brunstzyklen)	58
5.	Diskussion	61
5.1.	Diskussion der Methodik	61
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	63

5.2.1.	Versuch 1	63
5.2.2.	Versuch 2	64
5.2.3.	Versuch 3	65
5.2.4.	Zusammenfassende Diskussion	67
6.	Zusammenfassung	68
7.	Summary	70
8.	Literaturverzeichnis	72
9.	Anhang	92

1. Vorbemerkung

Fragen nach Möglichkeiten der biotechnischen und therapeutischen Manipulation der Ovarfunktion beim Rind setzen eingehende Kenntnisse über die endokrinologischen Zusammenhänge voraus.

Hormonanalytische Untersuchungen haben im Laufe des letzten Jahrzehnts erheblichen Einblick in die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse, Gonaden und Uterus geliefert.

Im Rahmen einer Teamarbeit sollten weitere spezielle Fragestellungen der Ovarfunktion im Zusammenhang mit der Gravidität, insbesondere Frühgravidität und des Puerperiums untersucht werden. Besondere Berücksichtigung sollten dabei neuere Gesichtspunkte der Kurzzeitsekretion finden.

Entsprechend wurden drei Versuchsabschnitte angelegt, für die in vorliegender Arbeit hauptsächlich die Werte für Östradiol-17 β in Gegenüberstellung zu anderen Hormonen dokumentiert werden sollte.

Der erste Versuch sollte zur Aufklärung der Kurzzeitsekretionscharakteristika von Progesteron, Östradiol-17 β und Östron, wie auch von LH und FSH während der Gravidität des Rindes dienen, wobei die Phase der Frühträchtigkeit und die Zeit direkt ante partum keine besondere Berücksichtigung finden.

Ziel des zweiten Versuches war das Kurzzeitsekretionsverhalten der Ovarsteroido Progesteron und Östradiol-17 β in der Frühgravidität zu beleuchten. Durch Blutableitung aus der Vena cava caudalis sollten differenziertere Daten erhalten werden, die möglicherweise Rückschlüsse auf Graviditätserkennungsmechanismen erlauben.

Weiterhin sollten Daten über die Ocytocin- und Prostaglandinsekretion ($\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGE_2) in der Frühgravidität geliefert werden, die jedoch der Bearbeitung durch andere Arbeitsgruppen obliegen und im Rahmen dieser Arbeit nur beiläufige Betrachtung finden.

Im dritten Versuch sollten der Ablauf der endokrinen Rekonvaleszenz post partum, die dabei auftretenden Kurzzeitschwankungen einiger beteiligter Hormone und insbesondere der Einfluß des Uterus, d.h. die Auswirkungen einer Hysterektomie auf Ovarien und Hypophyse beobachtet werden.

2. Literatur

2.1. Geschichte und Darstellung der Sexualsteroid

2.1.1. Progesteron

Erstmalig wurde die Vermutung, es handle sich beim Corpus luteum um eine innersekretorische Drüse, 1903 von FRAENKEL geäußert, der beim Kaninchen aufzeigte, daß die Entfernung der Corpora lutea kurz nach der Ovulation keine Trächtigkeit zustande kommen läßt. 1928 veröffentlichten CORNER und ALLEN ihre Beobachtung, wonach eine Trächtigkeit bei Kaninchen, die kurz nach der Begattung ovariectomiert worden waren, nach subkutaner Gabe von Corpus-luteum-Extrakten bis zur Geburt aufrecht erhalten werden kann. Im Jahre 1934 gelang vier, voneinander unabhängigen Arbeitsgruppen (ALLEN und WINTERSTEINER, BUTENANDT, WESTPHAL und HOHLWEG, SLOTTA, RUSCHIG und FELS, HARTMANN und WETTSTEIN) die Darstellung des kristallinen Gelbkörperhormons. BUTENANDT hatte bereits 1932 die chemische Strukturformel aufstellen können.

2.1.2. Östron

Schon im Jahre 1923 entwickelten ALLEN und DOISY eine Nachweismethode für Stoffe mit östrogener, d.h. Östrussymprome bei kastrierten Ratten, bzw. Mäusen auslösender Wirkung. Hierfür wurde die mikroskopische Untersuchung auf typische Veränderungen im vaginalen Abstrich herangezogen. Die Verfasser konnten anhand dieses Tests die östrogene Wirkung von zellfreien Eierstockextrakten nachweisen.

ASCHHEIM und ZONDEK (1927) entdeckten, daß schwangere Frauen östrogene Stoffe im Urin ausscheiden. Östron wurde als das erste bekannte Steroidhormon 1929 von BUTENANDT und von DOISY, VELER und THAYER isoliert. Die Bezeichnung Östron wurde im Jahre 1935 anerkannt (FIESER und FIESER, 1967).

2.1.3. Östradiol

Von den bis 1935 isolierten Östrogenen erwies sich zuerst Östron als das im ALLEN-DOISY-Test wirksamste (FIESER und FIESER, 1967). Bald erkannte man jedoch, daß dieses durch ein Dihydroderivat an Wirksamkeit weit übertroffen wurde (SCHWENK und HILDEBRANDT, 1933), das kurz darauf in Östradiol-17 β benannt wurde. Erst 25 Jahre später wurde die Hauptrolle, die Östradiol-17 β im Rahmen der Östrogenwirkung im Organismus spielt, erkannt (ZANDER et al., 1959, SMITH, 1960).

2.2. Biosynthese der weiblichen Sexualsteroid

Die Strukturformeln der hier besprochenen Steroidhormone sind aus Abb. 1 zu entnehmen. Die Biosynthese soll an dieser Stelle nur kurz skizziert werden. Eine schematische Darstellung findet sich in Abb. 2.

Im Falle von Progesteron wird durch Hydroxylierung am C-20 und C-22 Atom des Cholesterins die Seitenkette abgespalten, wobei als wichtigstes Zwischenprodukt Pregnenolon entsteht. Durch anschließende Dehydrierung an C-3 wird Progesteron gebildet. Die Biosynthese der Östrogene läuft auf zwei Wegen ab (DÄSSLER, 1981): über den Δ^4 -Weg mit Progesteron als Zwischenstufe und den Δ^5 -Weg mit Pregnenolon als Intermediärprodukt, wobei letzterer beim Rind im Vordergrund steht.

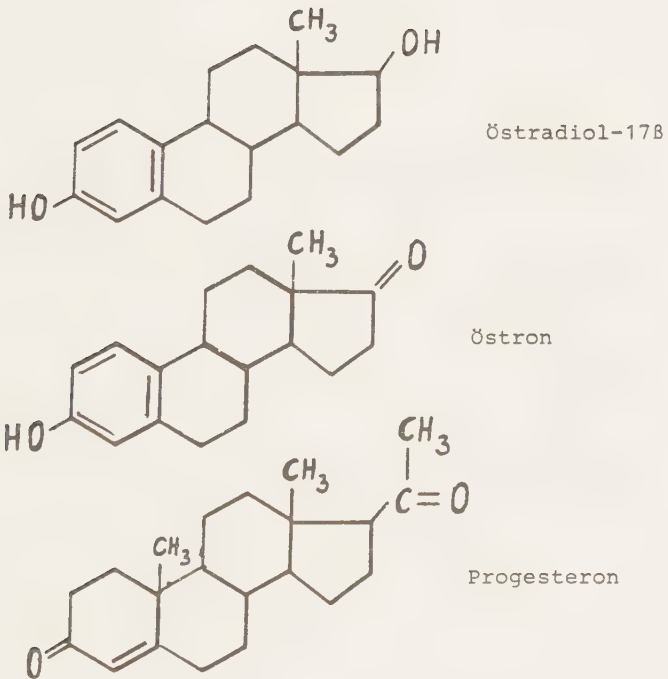


Abb. 1: Chemische Strukturformeln von
Östradiol-17B, Östron und Progesteron

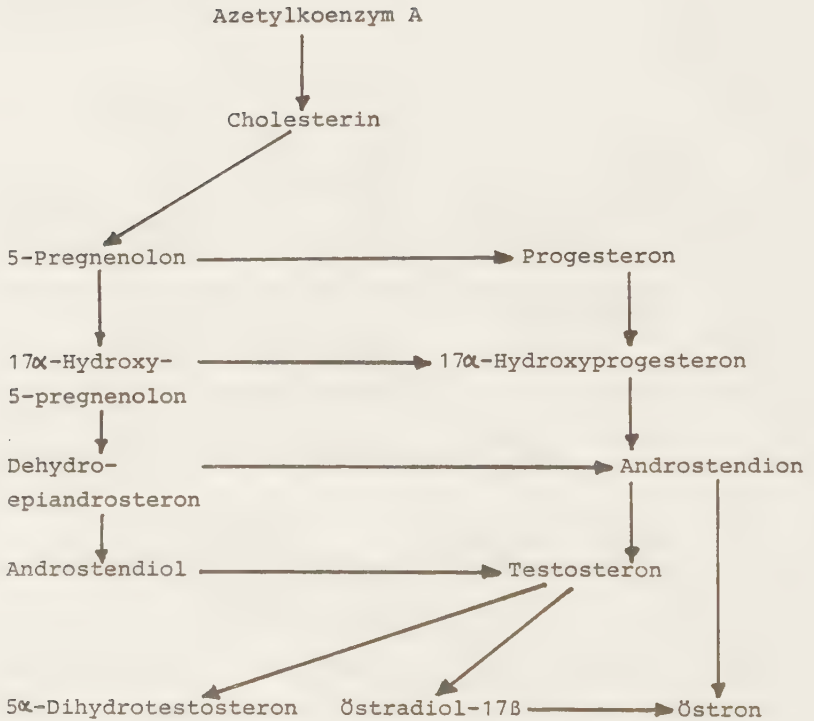


Abb. 2: Steroidbiosynthese (nach DÖCKE, 1981)

Östron entsteht durch Aromatisierung aus Androstendion, Östradiol-17 β durch einen vergleichbaren Vorgang aus Testosteron. Zu berücksichtigen ist, daß Östron auch durch Dehydrierung der 17 β -Hydroxygruppe aus Östradiol-17 β entstehen kann.

2.3. Herkunft, Transport und Regulation der Steroidhormone

2.3.1. Steroidsynthese im Ovar

Die Ansicht, im Ovar bilde der reifende Follikel Östrogene, das Corpus luteum Gestagene und die Zwischenzellen des Stromas Androgene, muß nach DÖCKE (1981) einer differenzierteren Betrachtungsweise weichen. BAIRD (1977) konnte beim Schaf- und ARMSTRONG (1981, s. auch Abb. 3) beim menschlichen Follikel die Theorie erhärten, wonach nicht ausschließlich die Theca-interna-Zellen an der Östrogensynthese beteiligt sind, sondern diese durch ein Zusammenspiel von Theca-interna- und Granulosazellen erfolgt (DÖCKE, 1981). Hierbei liefern die Zellen der Theca-interna Androgene (unter LH-Stimulation), die von den Granulosazellen (unter FSH-Einfluß) zu Östrogenen umgebaut werden.

Hauptquelle der ovariellen Gestagene sind die Granulosaluteinzellen des Gelbkörpers (DÖCKE, 1981), von denen, außer beim Rind, bei vielen Spezies auch Östrogene produziert werden können.

Während Progesteron im Corpus luteum intrazellulär gespeichert wird, geschieht dies beim Östradiol-17 β und auch bei Östron extrazellulär in der Follikelflüssigkeit. HILLIER (1981) sowie KUIP und DIELEMANN (1983) liefern einen detaillierten Überblick über Ort und Regulation der ovariellen Östrogensynthese.

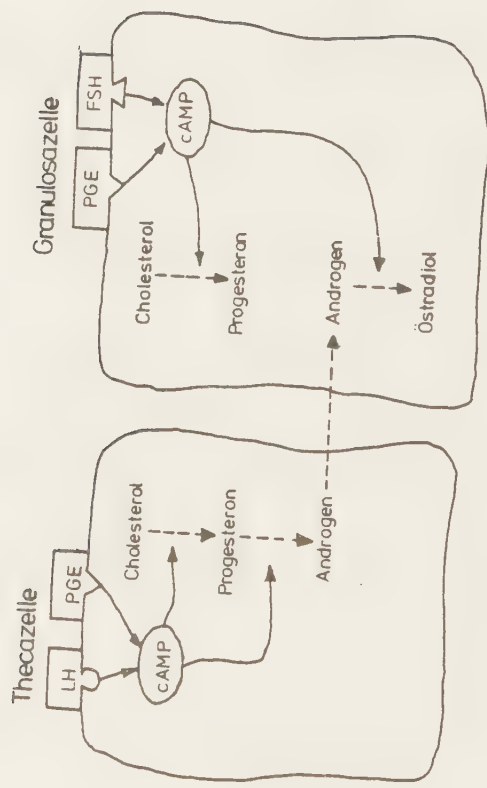


Abb. 3: Regulation der Steroidsynthese im Ovar
(nach ARMSTRONG, 1981)

2.3.2. Steroidsynthese während der Gravidität

Für die Aufrechterhaltung einer normalen Trächtigkeit ist das Schwangerschaftsschutzhormon Progesteron unerlässlich (KARLSON, 1981). Zu Beginn der Gravidität ist nur das aus dem Corpus luteum periodicum hervorgegangene Corpus luteum graviditatis für die Progesteronsekretion verantwortlich. Eine Verlängerung der Lutealfunktion kann als Schritt in der Evolution gegenüber den Verhältnissen, wie sie etwa bei den Masurpialiern herrschen, bei denen die Lebensdauer des Gelbkörpers bei graviden und nichtgraviden Individuen gleich ist, angesehen werden (LAWSON und FINDLAY, 1977). Eine Zwischenstellung nehmen z.B. die Carnivoren ein, deren Lutealfunktion auch beim Fehlen einer Konzeption für die gleiche Zeitspanne wie bei einer Gravidität aufrechterhalten wird (Pseudogravidität). Beim Fehlen einer Trächtigkeit nimmt das Wiedereintreten der Konzeptionsbereitschaft bei diesem Regulationsmodus relativ viel Zeit in Anspruch. Im Laufe der Evolution entwickelten sich, unter anderem auch bei unseren polyöstrischen Nutztierspezies, Mechanismen, die im Falle einer Nichtkonzeption die Lebensdauer des Corpus luteum begrenzen. Gleichzeitig mußte aber auch die Fähigkeit entstehen, diese Mechanismen beim Eintreten einer Gravidität überspielen zu können. Nach LAWSON und FINDLAY (1977) ergeben sich folgende drei Grundmuster für eine Regulation der Frühgravidität.

- A. Keine Notwendigkeit der Erkennung der Trächtigkeit vorhanden, da Luteolyse erst nach längerer Zeit eintritt (z.B. Hund).

B. Der Konzeptus übertrumpft die luteolytische Aktivität des Uterus durch:

- Produktion von antiluteolytischen Substanzen (z.B. Ungulaten) oder durch
- starke luteotrope Einflüsse.

C. Die Kontrolle der Lebensdauer des Gelbkörpers obliegt der Hypophysen-Ovar-Achse, der Konzeptus muß gleichzeitig luteotrope Unterstützung bereitstellen (z.B. Primaten).

KINDAHL et al. (1976) sowie LUKASZEWSKA und HANSEL (1980) halten beim Rind die Unterdrückung der Luteolyse für die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit für verantwortlich, die letztgenannten Autoren räumen aber gleichzeitig die mögliche Notwendigkeit zusätzlicher Faktoren, wie etwa eines fetalen Luteotropins, ein. Die Luteolyse während des Zyklus geschieht, wie allgemein angenommen wird, durch die uterine Ausschüttung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und den direkten Transport via Vena uterina und Arteria ovarica nach dem sogenannten "Counter-Current-Prinzip", obwohl das Zutreffen beider Aussagen beim Rind noch nicht endgültig bewiesen ist (McCRACKEN, BAIRD und GODING, 1971, GINTHER und DEL CAMPO, 1973, GINTHER und DEL CAMPO, 1974, COUDERT et al., 1974, LAMOND und DROST, 1974, HIXON und HANSEL, 1974).

BULMAN und LAMMING (1978) konnten in der Milch trächtiger Kühe schon am 13. Tag post inseminationem erhöhte Progesteronkonzentrationen finden. BETTERIDGE et al. (1978) postulieren einen schnell wirkenden luteotropen Effekt des Fetus, auf Grund ihrer beim Embryotransfer 12 - 17 Tage nach der Brunst erzielten Ergebnisse. Nach LUKASZEWSKA und HANSEL (1980) wird das "Überleben" des Gelbkörpers nicht durch ein fetoplazentäres Luteotropin gewährleistet, sondern durch einen oder mehrere

Faktoren im Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines Embryos, schon weit vor dem Zeitpunkt, an dem bei normal zyklischen Tieren die Luteolyse einsetzt. Als hierfür in Frage kommend werden unter anderem Östradiol-17 β und Prostaglandin E₂ diskutiert. FECK (1985) konnte jedoch während der ersten 23 Tage nach künstlicher Besamung in Bezug auf PGE₂ keinerlei Unterschiede zwischen trächtigen und nichtträchtigen Tieren feststellen.

Im weiteren Verlauf der Gravidität ergeben sich, bezogen auf die Herkunft des, für die Erhaltung der Trächtigkeit notwendigen Progesterons deutliche tierartliche Unterschiede. Im Gegensatz zu vielen anderen Spezies, bei denen die Plazenta die Aufgabe der Progesteronbereitstellung ganz oder teilweise übernimmt, ist beim Rind das Vorhandensein des Corpus luteum graviditatis bis zum Ende der Trächtigkeit unerlässlich, da die Rinderplazenta kein Progesteron in nachweisbarem Maße synthetisiert (s. dazu den Übersichtsartikel von HEAP, 1975). In einigen Fällen konnte jedoch durch Ovariektomie nach dem 200. Trächtigkeitstag kein Abort ausgelöst werden, die behandelten Kühe hatten jedoch Geburtsschwierigkeiten verschiedener Art (ESTERGREEN et al., 1967, EDQVIST et al., 1973). Die Verhältnisse bei der Östrogensynthese erscheinen, besonders bezogen auf die Quelle der Östrogene während der Gravidität des Rindes, komplexer. Nach LUKASZEWSKA und HANSEL (1980) sind bereits in der Frühgravidität (Tag 6 - 16) erhöhte Östradiolkonzentrationen im Blut der Vena jugularis zu verzeichnen, die anfangs rein ovariellen, ab Tag 17 aber auch schon embryonalen Ursprungs seien. Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit sehen HOFFMANN, SCHMIDT und SCHALLENBERGER (1979) die Kotyledonen als Hauptquelle für die Östrogene an,

und zwar unabhängig von etwaigen, vom Fetus bereitgestellten Substraten, da die Östrogenproduktion auch nach Fetektomie weiterläuft, oder sogar ansteigt. In der Frage, welche Substanzen als Ausgangsprodukte für die plazentäre Östrogensynthese dienen, gibt es unterschiedliche Ansichten. AINSWORTH und RYAN (1966) betonen, die Rinderplazenta könne gestagene Stoffe, wie Progesteron und Hydroxyprogesteron, nicht in Östrogene metabolisieren, nachgewiesen sei nur die Transformation von Androgenen durch plazentäre Aromatasen. EVANS und WAGNER (1981) sowie MÖSTL, CHOI und BAMBERG (1984) stellen die Fähigkeit der bovinen Plazentazellen, alle Schritte der Östrogenbiosynthese durchführen und damit auch Östrogene aus Pregnenolon bilden zu können, heraus.

Nach HOFFMANN, SCHMIDT und SCHALLENBERGER (1979) ist das beim Menschen bestehende Prinzip der fetoplazentären Einheit nicht auf das Rind übertragbar. Die plazentäre Östrogensekretion und die Progesteronsynthese des Corpus luteum sind zwei weitgehend voneinander unabhängige Systeme. Im Fetus selbst dominiert Östradiol-17 α (HOFFMANN, WAGNER und GIMÉNEZ, 1976), das beim Übertritt vom maternalen in das fetale Kompartiment wahrscheinlich durch erythrocytenständige 17 α -Hydroxylasen aus Östron gebildet wird.

Die Bestimmung von Progesteronkonzentrationen während der Gravidität des Rindes war, ausgenommen Studien zur Kurzzeitsekretion, schon Gegenstand vielfältiger Untersuchungen und soll im Rahmen dieser Arbeit nicht erneut dargestellt werden.

Anders verhält es sich bei den Östrogenen, insbesondere bei unkonjugiertem sog. "freiem" Östradiol-17 β und "freiem" Östron. Die zu dieser Thematik vorliegende Literatur ist zum Teil widersprüchlich, bzw. meist aus methodischen Gründen nur schwer vergleichbar. Dies hängt einerseits direkt von der Art der gemessenen Substanzen ab, (meist wurden, speziell in älteren Studien, nur die konjugierten Stoffwechselprodukte der Steroidhormone gemessen), andererseits von der Meßmethode (biologische, chromatographische und radioimmunologische Verfahren). Im Hinblick auf einen zusammenfassenden Überblick wirkt weiterhin erschwerend, daß die Probenentnahmen an jeweils sehr unterschiedlichen Stellen durchgeführt wurden. Tab. 1 stellt den Versuch einer Zusammenfassung der wichtigsten, aus der Literatur zu entnehmenden Daten dar.

2.4. Zum Begriff der Kurzzeitsekretion

Nach YATES (1981) besitzt ein konstanter Hormonspiegel im biologischen System keinen Informationsgehalt. Um ein Signal von einem "Sender" (endokrines Organ) zu einem "Empfänger" (Erfolgsorgan) übermitteln zu können, sind zum Teil zeitabhängige Änderungen in der Konzentration eines Hormones nötig. Erst das, meist nach einem bestimmten Muster erfolgende Ansteigen, bzw. Absinken einer oder mehrerer Hormonkonzentrationen stellt ein Signal dar, das vom Empfänger, also von dem Rezeptor, der die gleiche "Sprache" wie der Sender spricht, in Information und, gegebenenfalls wieder in Signale oder Aktivitäten umgesetzt werden kann.

Tabelle 1: Literaturangaben zu Östrogenkonzentrationen während der Gravidität beim Rind

Genessene Form	Ort d. Blutentnahme	Zeitpunkt	Konzentration (pg/ml)	Autor
Gesamtöstron (Östron und Östronsulfat)	Vena jugularis	16-14 Wo. a.p.	1200	Robinson et al. (1970)
		12- 6 Wo. a.p.	1800-2500	
		4- 2 Wo. a.p.	4800	
Östron	Vena jugularis	97. Grav.-Tag	140	Robertson und King (1979)
		162. Grav.-Tag	110	
		213. Grav.-Tag	120	
		270. Grav.-Tag	190	
		97. Grav.-Tag	260	
Östronsulfat	Vena uterina	162. Grav.-Tag	250	Ferrell et al. (1983)
		163.-166. Tag	80	
		173.-176. Tag	60	
		270. Grav.-Tag	1400	
		270. Grav.-Tag	1400	
Östradiol-17ß	Vena jugularis	18. Grav.-Tag	5	Lukaszewska und Hansel (1980)
		18. Grav.-Tag	36	
		18. Grav.-Tag	11	
		97. Grav.-Tag	136	
		162. Grav.-Tag	108	
Östradiol-17ß + 17 (unkonjugiert)	Vena jugularis	213. Grav.-Tag	86	Robertson und King (1979)
		270. Grav.-Tag	896	
		163.-166. Tag	29	
		173.-176. Tag	20	
		270. Grav.-Tag	20	
Östradiol-17ß	Vena uterina			Ferrell et al. (1983)
Östradiol-17ß	Vena jugularis			Hoffmann et al. (1979)

Während der Übertragung verliert ein Signal seine Bedeutung, erst durch den Empfang und die Reaktion des Zielorgans erhält es diese wieder zurück. Der Wissenschaftler, der endokrine Signale beobachtet, befindet sich meist in der mißlichen Situation, eben nur die Signale wahrnehmen zu können, ohne jedoch den wahren Informationsgehalt dieser biologischen Sprache zu erkennen.

YATES (1981) schlägt sechs grundsätzliche Muster für die endokrine Informationsübertragung vor:

1. Die einfachste Form eines Signals ist die Konzentration eines Hormons. Sinkt sie ab, wird das Signal schwächer, steigt sie, nimmt die Stärke zu. In diesem Fall handelt es sich demgemäß um Amplitudenmodulation.
2. Ist die Sekretionsrate eines Hormons verantwortlich für die Stärke des Signals, kommt bereits ein gewisser Zeitfaktor mit in die Betrachtung.
3. Ein weiterer Typ ist der oszillierende Verlauf von Konzentrationsschwankungen.
4. Weiterhin kommt die Frequenzmodulation oszillierender Veränderungen in Frage.
5. Sehr häufig tritt eine bimodale Wellenform (zuerst kurzer "overshoot" *) bzw. "undershoot" *) mit darauffolgendem Plateau) auf.

*) Um Mißverständnissen durch die Übersetzung vorzubeugen, wurden die Begriffe "overshoot" und "undershoot" direkt aus der amerikanischen Arbeit von YATES (1981) übernommen.

6. Eine Schalterfunktion hat ein Signal, wenn es beim Über- bzw. Unterschreiten eines Schwellenwertes eine Aktivität auslöst.

Die Chronobiologie, die Erforschung biologischer Rhythmen, gewinnt immer mehr an Bedeutung. Das Vorhandensein derartiger Rhythmen, wie z.B. des Brunstzyklus, wird auch bei den landwirtschaftlichen Nutztieren seit langer Zeit als selbstverständlich anerkannt. Im Laufe der letzten 15 Jahre ergaben sich immer mehr Anzeichen dafür, daß sich diese Phänomene nicht nur im saisonalen, mehrwöchigen und circadianen Bereich, sondern auch auf der Ebene von Stunden oder sogar Minuten abspielen. In diesem Zusammenhang sind die grundlegenden Arbeiten von DIERSCHKE et al. (1970) und KNOBIL (1980) am Rhesusaffen zu erwähnen. Beiträge zur Erklärung dieser Sekretionsmuster beim Rind sind die Weißenstephaner Arbeiten SCHALLENBERGER und PETERSEN (1982) über tonische Gonadotropinsekretion bei ovariektomierten Kühen, WALTERS, SCHAMS und SCHALLENBERGER (1984) und WALTERS und SCHALLENBERGER (1984) bei Rindern im Brunstzyklus, sowie RAMPP (1982) und HUTTERER (1982) bei Rindern während der Gravidität und post partum.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß ein Sekretionsmuster, das meist periodische, kurzfristige Anstiege von einem Basalwert aus zeigt, als tonisch oder pulsatil bezeichnet wird. Derartige Pulse zeigen in der Regel einen steilen, aufsteigenden und einen flacheren, abfallenden Schenkel.

2.5. Erkennungsmechanismen der Frühgravidität, die Rolle der Gonadotropine in der Trächtigkeit und ihre Wechselwirkungen mit den Steroidhormonen.

Nachdem die Rolle der Steroidhormone in der Frühgravidität bereits behandelt wurde (Abschnitt 2.3.2.), soll hier zuerst der Einfluß fetaler und maternaler Produkte mit gonadotroper bzw. luteotroper Wirkung dargestellt werden.

Die Existenz extrahypophysärer Gonadotropine konnte schon vor etlichen Jahren bei der Frau (HALBAN, 1905, MURATA und ADACHI, 1927, GEY, SEEGAR und HELLMANN, 1938), beim Primaten (HODGEN et al., 1972) und bei der Stute (COLE und GROSS, 1943) bewiesen werden. Das Auftreten dieser Hormone in der Frühgravidität wird jeweils auch routinemäßig für Schwangerschaftstests verwendet.

Beim Rind ist die Situation noch nicht ganz geklärt, obwohl es einige Anzeigen für ein bovines Chorion-Gonadotropin gibt. So konnten SHEMESH (1980) sowie AILENBERG und SHEMESH (1983) aus Rinderkotyledonen, entnommen zwischen dem 50. und 100. Trächtigkeitstag, eine Substanz mit einem ungefähren Molekulargewicht von 60000 gewinnen, die im Radio-Rezeptor-Assay mit humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) um die Bindung konkurriert und weitgehend die gleiche biologische Wirkung wie LH hat.

LH ist beim Rind der wichtigste luteotrope Faktor (HANSEL, 1967, HOFFMANN et al., 1974). SCHAMS et al. (1972) fanden beim graviden Rind bei infrequenter Probenentnahme niedrige LH-Plasmaspiegel mit einigen erhöhten Werten um den 110. Tag.

SCHALLENBERGER und RAMPP (1983) und SCHALLENBERGER, RAMPP und WALTERS (1983) zeigten den Zusammenhang zwischen LH-, FSH- und Progesteronsekretion auf. Demnach sind während der ersten beiden Trächtigkeitsmonate deutliche und regelmäßige LH-Pulse zu verzeichnen, die anschließend immer frequenter erscheinen und geringer in ihrer Amplitude werden, um erst gegen Ende der Gravidität wieder an Frequenz zuzunehmen. Trotzdem behält Progesteron sein Kurzzeitsekretionsverhalten bei. Jeder Progesteronpuls ist, besonders auffällig im mittleren Trächtigkeitsdrittel, von einer gleichzeitigen oder vorausgehenden FSH-Ausschüttung begleitet. Die Verfasser ziehen den Schluß, FSH sei während der Gravidität hauptsächlich für die Progesteronsekretion verantwortlich. Auch LITTLE et al. (1982) erklären, die LH-Ausschüttung verlaufe während der ersten zwei Monate der Gravidität nicht statisch, sondern fluktuiere deutlich und falle durch den hemmenden Einfluß von Progesteron und Östradiol mit fortschreitender Trächtigkeit ab.

2.6. Endokrinologie des Puerperiums des Rindes unter besonderer Berücksichtigung der ovariellen Steroidhormone.

Als endokrinologische Ausgangslage für das Puerperium ist eine Unterdrückung von Progesteron, Östradiol-17 β und LH anzusehen (KARG und SCHALLENBERGER, 1983). Während LH erst nach etwa einer Woche post partum ansteigt, ist schon vier Tage nach der Geburt eine deutliche FSH-Sekretion zu verzeichnen (SCHALLENBERGER, SCHAMS und ZOTTMEIER, 1978). Dies widerspricht nicht der Theorie, wonach die LH- und FSH-Sekretion jeweils durch den gleichen Auslösemechanismus gesteuert wird. Nach KNOBIL (1980) werden sowohl LH, als auch FSH durch GnRH-Ausschüttungen reguliert, die Spezifität des Reizes für das jeweilige Gonadotropin wird durch unter-

schiedliche Frequenzen in der pulsativen Sekretion des Releasing-Hormons erreicht. Eine diskontinuierliche, also den physiologischen Verhältnissen am ehesten angepaßte GnRH-Gabe kann schon am 5. bis 6. Tag p.p. Brunst und einen darauffolgenden Progesteronanstieg provozieren (SCHALLENBERGER, OERTERER und HUTTERER, 1982).

An den Ovarien ist bereits 3 - 5 Tage p.p. Follikelwachstum zu verzeichnen (RÜSSE, 1968), das als Auswirkung der früh postpartal auftretenden FSH-Pulse anzusehen ist (KARG und SCHALLENBERGER, 1983).

Die daraus resultierende Östradiol-17 β -Produktion trifft auf eine gegenüber Östrogenen maximal sensitive Hypophyse. Eine individuell verschieden lange Zeit ist nötig, bis frequente GnRH-Pulse positiv auf die LH-Ausschüttung einwirken. Eine hemmende Progesteronwirkung fehlt zu diesem Zeitpunkt noch, so daß LH ungehindert die Follikel zu verstärkter Östradiolsekretion anregen kann. Übersteigt die Östradiol-17 β -Konzentration einen gewissen Schwellenwert, kommt es zu einem prä-ovulatorischen LH-Gipfel. Progesteron wird daraufhin LH stark unterdrücken, wodurch es unter anderem zu den sogenannten "kurzen Zyklen" kommen kann. Auch ein hohes Niveau von Prostaglandin-F₂ α -Ausschüttungen aus dem sich rückbildenden Uterus (KINDAHL et al., 1982) könnte hierbei eine Rolle spielen. Normalerweise dürften reguläre Brunstzyklen bereits nach etwa 25 Tagen p.p. auftreten (KARG und SCHALLENBERGER, 1983).

2.7. Uterus-Ovar-Wechselbeziehungen

Erste Anzeichen für eine Verlängerung der Lutealfunktion nach Hysterektomie fand LOEB (1923) beim Meerschweinchen. WILTBANK und CASIDA (1956) beobachteten eine Ausdehnung der Lebensdauer von Corpora lutea periodica

beim hysterektomierten Schaf und Rind auf 100 respektive 154 Tage, ohne daß die betreffenden Tiere in der Zwischenzeit Östrussymptome zeigten. Nach MALVEN und HANSEL (1964) verhindert Hysterektomie und Entfernung des Corpus luteum beim Rind nicht die Follikelanbildung, Ovulation und Luteinisierung, währenddessen die entstehenden Gelbkörper dann jedoch persistieren. Damit war ein Einfluß des Uterus auf die Luteolyse erwiesen. Eine endokrinologische Erklärung für diese Phänome lieferten McCracken et al. (1972). Sie machten die uterine Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Synthese und den direkten Transport via Arteria ovarica durch den "Counter-Current-Mechanismus" für die Regression des Corpus luteum verantwortlich. Diese Thesen bestätigt GODING (1974) in einer Zusammenfassung und kritischen Würdigung der bis dahin bekannten Ergebnisse. BARCIKOWSKI et al. (1974) bringen wiederum einen Einfluß des Ovars auf den Uterus, vermittelt durch die Steroidhormonsynthese ins Spiel, wonach Progesteronbehandlung die luteolytische Aktivität des Uterus verlängert und schon eine einmalige Östradiol-17 β -Gabe in der späten Lutealphase zu einer verfrühten Luteolyse führt. Die hohen Dosierungen schließen jedoch einen pharmakologischen Effekt nicht aus. Nach Hysterektomie bleiben die beschriebenen Wirkungen aus. In der gleichen Studie wird die Theorie aufgestellt, nach der zuerst eine Periode unter Progesteroneinfluß notwendig ist, bevor Östradiol-17 β die $PGF_{2\alpha}$ -Ausschüttung bewirken kann. Die früher vertretene Ansicht, $PGF_{2\alpha}$ habe in vitro keinen Einfluß auf die Progesteronsynthese (WILKS, FORBES und NORLAND, 1973) kann aufgrund gegenteiliger Ergebnisse (HIXON et al., 1983), wonach $PGF_{2\alpha}$ die Progesteronsekretionsrate in vitro erhöht, nicht mehr aufrechterhalten werden. ALWACHI, BLAND und POYSER (1979) erklären, das zugehörige Ovar übe eine lokale Wirkung auf das entsprechende Uterushorn aus, da in einem intakten Uterushorn-Ovar-Komplex die $PGF_{2\alpha}$ -Synthese zum gegebenen Zeitpunkt höher sei, als

in einem entsprechenden Bereich eines unilateral ovariektomierten Uterus. Seit der Entdeckung, daß Ocytocin auch ovariellen Ursprungs ist (WATHES und SWANN, 1982) und in die Uteroovarvene abgegeben wird (WALTERS, SCHALLENBERGER und SCHAMS, 1982, FLINT und SHELDRIK, 1983), gab es viele Vermutungen, ob und gegebenenfalls welche Rolle ovarielles Ocytocin im Rahmen der Luteolyse spielt. McCRACKEN (1984) führt in diesem Zusammenhang aus, Östradiol und Progesteron kontrollierten indirekt die Synthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$, indem Östradiol die Bildung von Ocytocinrezeptoren im Uterus induziere, deren Aktivierung innerhalb von Stunden die Sekretion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ hervorrufe. Während der Lutealphase blockiere Progesteron diese Östradiolwirkung.

Unter Berücksichtigung dieses Kenntnisstandes über die angesprochenen Wechselbeziehungen wurden die im Folgenden beschriebenen Versuche durchgeführt.

3. Material und Methoden

3.1. Vorbemerkung zur Durchführung der Versuche

An der Durchführung und Auswertung der im Folgenden beschriebenen Versuche waren mehrere Arbeitsgruppen des Instituts für Physiologie der Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft Weißenstephan der Technischen Universität München beteiligt. Dabei wurden folgende Themen schwerpunktmäßig behandelt:

- | | |
|------------------------|-------------------------------|
| - Gonadotropine | (Labor Dr. E. Schallenberger) |
| - Steroide | (Labor Dr. E. Schallenberger) |
| - Prostaglandine | (Labor Dr. H. H. D. Meyer) |
| - Ovariellles Ocytocin | (Labor Prof. Dr. D. Schams) |

Die Versuchsdurchführung selbst erfolgte in Zusammenarbeit aller aufgeführten Gruppen.

Die Daten über Progesteron im Versuch 1, ebenso wie Angaben über die Gonadotropine in allen beschriebenen Versuchen wurden für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit von Dr. E. Schallenberger und D. L. Walters Ph.D., zur Verfügung gestellt.

3.2. Versuch 1

3.2.1. Tiermaterial

Alle beschriebenen Versuche wurden auf der Versuchstation "Veitshof", Freising, durchgeführt. Im Versuch 1 wurden insgesamt 3 Kühe und 11 Kalbinnen der Rasse Deutsches Braunvieh eingesetzt. Den Tieren, die zum Großteil in einem Tieflaufstall mit Laufhof, teilweise (3 Kalbinnen) in einem Anbindestall untergebracht waren, stand während der ganzen Versuchsperiode

als Futter eine Mischung aus Heu, Gras- und Maissilage zur Verfügung. Es war nicht möglich jedes einzelne Tier über die gesamte Zeitspanne der Gravidität zu beobachten. Aus diesem Grund wurden Rinder unterschiedlicher Graviditätsstufen für den jeweiligen Beobachtungszeitraum ausgewählt.

3.2.2. Versuchsdurchführung

Als repräsentative Graviditätsstufe wurde jeweils das Ende eines Trächtigkeitsmonats mit Schwankungen von $\pm 3 - 6$ Tagen bestimmt. Hierfür wurden Gruppen mit 3 - 4 Tieren zusammengestellt. Am Tag vor der Blutentnahme wurde bei den mit 1,0 ml Rompun^R (Bayer AG) sedierten Tieren ein Vinylkatheter (Fa. Dural Plastics & Eng. Phy. Ltd., Australien) mit 1,0 mm Innen- und 2,0 mm Außendurchmesser in die Vena jugularis externa implantiert, der anschließend mit Klebeband in seiner Lage fixiert wurde. Die Blutentnahme erfolgte alle 20 Minuten, 12 Stunden lang, in der Regel in der Zeit von 6.00 Uhr bis 18.00 Uhr, wobei mittels einer Kunststoffspritze jeweils 10 ml Blut gewonnen wurden. Anschließend wurden 2 ml Heparinlösung (200 i.E. Heparin pro ml physiologischer Kochsalzlösung) in den Katheter eingebracht, um ein Verstopfen zu verhindern. Die Probe wurde in ein mit Ammoniumheparinat beschichtetes Röhrchen überführt, 5 - 10 Minuten im Eisbad gekühlt und daraufhin bei 3000 U/Min. und 4°C 30 Minuten lang zentrifugiert. Nach Abhebern mittels Pasteurpipette wurde das gewonnene Plasma bei -20°C eingefroren und bis zur Untersuchung gelagert.

3.3. Versuch 2

3.3.1. Tiermaterial

Es standen vier Kalbinnen der Rasse Deutsches Fleckvieh und sechs Kalbinnen der Rasse Deutsches Braunvieh zur Verfügung, die alle in einem Anbindestall untergebracht waren. Die Fütterung bestand wiederum aus einer Mischung von Heu, Gras- und Mais-silage ad libitum.

3.3.2. Versuchsdurchführung

Die Rinder wurden in einer dreiwöchigen Vorbereitungsphase an die ungewohnte Umgebung des Versuchsstalles adaptiert und währenddessen durch ein- oder zweimalige Cloprostenolinjektionen (2,0 ml Estrumate^R, Fa. ICI, Großbritannien) synchronisiert, um ein möglichst gleichzeitiges Auftreten von Brunst bei allen Tieren zu gewährleisten.

Der Erfolg dieser Maßnahme wurde einerseits durch rektale Palpation der Ovarien und des Uterus und andererseits durch Messung des Progesterongehaltes in durch Punktion der Vena jugularis externa gewonnenen Blutproben kontrolliert. Die Versuchstiere wurden im Laufe der Brunst zwei- oder dreimal in zwölfstündigen Intervallen künstlich besamt. Die Katheterimplantation in die Vena cava caudalis und die Aorta abdominalis erfolgte nach der am hiesigen Institut entwickelten und von WALTERS und SCHALLENBERGER (1982) und WALTERS, SCHAMS und SCHALLENBERGER (1984) beschriebenen Methode in zwei Fällen am Tage vor der KB und in den restlichen acht Fällen am Tage nach der KB. Hierfür wurden die Tiere mit 4,0 ml Combelen^R (Bayer AG) sediert und eine Extraduralanästhesie mit 4,0 ml Neocain^R (WdT) durchgeführt.

Rompun^R wird zur Sedierung nicht verwendet, da Anzeichen dafür bestehen, daß dieses Arzneimittel die hypophysäre Gonadotropinausschüttung unterdrückt (SCHALLENBERGER, 1984, unveröffentlicht). Für die Kanülierung der Vena cava caudalis wird in Höhe des 5. - 6. Schwanzwirbels die Vena caudalis mediana von ventral dargestellt und fixiert. Nach der Inzision in das Gefäß wird ein steriler Vinylkatheter mit einem Außendurchmesser von 2,0 mm und einem Innendurchmesser von 1,0 mm (Fa. Dural Plastics & Eng. Phy. Ltd., Australien) 65 - 70 cm tief in die Vena cava caudalis eingeführt, so daß dessen Spitze möglichst nahe kranial der Einmündungsstellen der Venae ovaricae zu liegen kommt. Der korrekte Sitz des Katheters wird anhand eines Vergleiches der Progesterongehalte einer, aus der Vena cava und einer aus der Vena jugularis oder Aorta abdominalis gewonnenen Blutprobe überprüft. Die Progesteronkonzentration der erstgenannten Proben sollte die der peripher gewonnenen um mindestens das Dreifache überschreiten. Bei der Katheterisierung der Aorta abdominalis wird analog vorgegangen. Im Hinblick auf eine detaillierte Darstellung dieser Methode und der ihr innewohnenden Schwierigkeiten wird auf die Dissertation von BREITINGER (1984) verwiesen. Die Blutentnahme erfolgte über 21 - 22 Tage post inseminationem, beginnend am Tag 1, wenn möglich an jedem Tag mit einer ungeraden Nummer. In der Regel geschah dies zwischen 8.00 Uhr und 12.00 Uhr, wobei alle 15 Minuten aus der Vena cava caudalis eine Probe gezogen wurde. Bei der Aorta abdominalis erfolgte dies nur zweimal, zu Beginn und am Ende einer jeden Sequenz. Es wurden 10 ml Kunststoffspritzen verwendet, in die 0,2 ml eines Stabilisators mit enzym- und gerinnungshemmenden Eigenschaften vorgelegt worden war (Rezeptur s. Liste der verwendeten Geräte und Reagenzien). Aus beiden Kathetern wurden nach Möglichkeit gleichzeitig 11 ml Blut gezogen, die sofort in ein heparinatbeschichtetes Zentrifugenröhrchen (Fa. Sarstedt) überführt, mehrmals geschwenkt und ohne Verzug etwa 5 - 10 Minuten im Eisbad gekühlt wurden.

Die Katheter wurden mit 2,0 ml der schon beschriebenen Heparinlösung versehen. Die Zentrifugation erfolgte 20 Minuten lang bei 3.000 U/Min. und 4°C. Nachdem das überstehende Plasma in drei Aufbewahrungsröhrchen portioniert worden war, wurde es bei minus 20°C eingefroren und bis zur Analyse aufbewahrt. Weiterhin wurden an den zwischenliegenden Tagen jeweils um 8.00 Uhr und 18.00 Uhr und zusätzlich über einen 4-tägigen Zeitraum 15 bis 18 Tage post inseminationem alle 4 Stunden rund um die Uhr Proben gezogen, die wie oben beschrieben behandelt wurden.

Die Tiere, die nicht konzipiert hatten (Kontrolle anhand des Verlaufs der Progesteronprofile und durch rektale Untersuchung 4 Wochen nach Abschluß des Experiments), gehen als Kontrolltiere in diese Studie ein. Drei Tiere wurden aufgrund unbefriedigender Katheterposition nachoperiert, bei 2 Tieren mußte wegen Verstopfung des Katheters in der Aorta abdominalis ein Katheter in die Vena jugularis externa ersatzweise implantiert werden.

3.4. Versuch 3

3.4.1. Tiermaterial

Die Versuchstiergruppe bestand aus sieben hochträchtigen Kalbinnen, die 14 Tage vor dem errechneten Geburtszeitpunkt im Versuchsstall aufgestellt wurden. Es waren zwei Rinder der Rasse Deutsches Fleckvieh, ein Tier der Rasse Deutsche Rotbunte, zwei Deutsche Schwarzbunte, ein Tier der Rasse Deutsches Braunvieh und ein Kreuzungsprodukt Deutsches Fleckvieh x Deutsches Braunvieh vorhanden.

Die Fütterung erfolgte wie bereits bei den anderen Versuchen beschrieben. Die Geburten verliefen alle problemlos, bei einem Tier wurde Zughilfe durch einen Mann geleistet. Nach der Geburt wurden die Tiere nicht gemolken, um Ocytocinausschüttungen zu vermeiden. Ein Tier ("Fee") erkrankte am 7. Tage post partum an einer akuten Staphylokokkenmastitis und mußte daraufhin mehrere Tage mit Antibiotika intramammär und systemisch behandelt und ausgemolken werden.

3.4.2. Versuchsdurchführung

Den Tieren wurden ein bis zwei Stunden im Anschluß an die Geburt Katheter nach der bereits näher beschriebenen Methode von WALTERS, SCHAMS und SCHALLENBERGER (1984) implantiert. Nach Verteilung gemäß dem Zufallsprinzip wurden eine Kontrollgruppe mit 3 und eine Versuchsgruppe mit vier Tieren, wobei letztere unter Erhaltung der Ovarien und ihrer Blutversorgung hysterektomiert wurde, aufgestellt. Nach rechtsseitiger Laparotomie wurde ein Prolaps und eine Inversio uteri herbeigeführt. Daran schloß sich die Uterusamputation modifiziert nach HEIDRICH (1955) an. Eine genaue Beschreibung dieser Methode findet sich bei BREITINGER (1984). Ein Tier ("Dizzy") verendete einen Tag nach der Operation durch Verbluten in die Bauchhöhle. Bei einem anderen Tier ("Julia") trat als Komplikation eine Verwachsung eines Ovars mit dem Ligamentum latum uteri auf. Bei ihr kam nur eine kurze Lutealphase in Gang. Das Versuchstier Huberta erkrankte nach etwa 3 Wochen an einer purulenten metastasierenden Thrombophlebitis und mußte euthanasiert werden.

Die Blutentnahmesequenzen erfolgten in der ersten Woche post partum in einem zweitägigen, in den folgenden Wochen in einem dreitägigen Rhythmus. Dabei wurden jeweils vier Stunden lang alle 10 Minuten aus beiden Gefäßen Proben gewonnen, die, wie beim Versuch 2 erwähnt, weiterbehandelt wurden.

3.5. Hormonanalytik

3.5.1. Progesteronbestimmung

Die Progesteronbestimmung erfolgte mittels spezifischer Radioimmuntests. Hierfür wurde die von HOFFMANN, KYREIN und ENDER (1973) und SCHÖNDORFER (1982) beschriebene Methode verwendet. Bezüglich der verwendeten Antiseren, der weiteren Charakteristika des Tests und der Qualitätskontrolldaten siehe Tab. 2 und 3.

3.5.2. Bestimmung von Östradiol-17 β und Östron

Die Bestimmung von Östradiol-17 β und Östron wurde nach der von WALTERS und SCHALLENBERGER (1983) und SCHALLENBERGER und PROKOPP (1985) veröffentlichten Methode durchgeführt. Dieser Radioimmuntest benötigt, aufgrund der hohen Spezifität des Antiserums, außer einer Extraktion keine weiteren Anreicherungs- oder Reinigungsschritte und gewährleistet einen hohen Probendurchsatz (s. auch Tabelle 2). Im Rahmen dieses Tests tritt kein Hydrolyseschritt auf, es wird also nur sog. "freies" Östradiol-17 β , bzw. Östron gemessen. Aus dem Plasma wird mittels 5 ml Dichlormethan durch 20-minütiges Schütteln extrahiert. Die Probe wird anschließend bei -20°C ausgefroren und nach Beendigung dieses Vorgangs in einem Vortex-Evaporator eingengt. Der Testansatz erfolgt durch Zugabe von Phosphatpuffer, einer bestimmten Menge 4-fach tritiummarkierten Östrons, bzw.

Tabelle 2

Daten zur Qualitätskontrolle der verwendeten Nachweismethoden

	Inter-Assay- Variationskoeffizient		Intra-Assay- Variationskoeffizient		absolute Bindung		Wieder- findung		Reagenzien- leerwert	
	(%) $\pm$ SD	n	(%) $\pm$ SD	n	(%) $\pm$ SD		(%) $\pm$ SD		(pg/ml) $\pm$ SD	
Progesteron	13,6 $\pm$ 1,5	176	10,0 $\pm$ 1,1	40	45,6 $\pm$ 6,6		87,5 $\pm$ 4,0		28,1 $\pm$ 30,8	
Östradiol-17 β	13,8 $\pm$ 1,2	240	7,2 $\pm$ 0,8	79	32,7 $\pm$ 5,0		89,9 $\pm$ 2,7		1,6 $\pm$ 0,9	
Östron	12,6 $\pm$ 1,9	176	8,0 $\pm$ 0,9	38	39,8 $\pm$ 4,6		91,3 $\pm$ 2,3		6,3 $\pm$ 5,8	

6-fach tritiummarkierten Östradiol-17 β (ca. 15.000 cpm pro Ansatz) und des in Phosphatpuffer gelösten Antiserums (in einer Endverdünnung von 1 : 40.000 bei Östradiol-17 β und 1 : 20.000 bei Östron). Nach 15-minütiger Inkubation bei 37°C und einstündigem Aufbewahren bei 4°C erfolgt die Zugabe von 2 %-iger Aktivkohlesuspension. Eine 15-minütige Zentrifugation bei 3.000 U/Min. schließt sich an. Der Überstand wird in Zählküvetten, in die 3 ml Xylofluor (Fa. J.T. Baker Chemicals, B.V., Deventer, Niederlande) als Szintillator vorgelegt wurde, dekantiert. Nach kurzem Durchmischen wurden die Proben 10 Minuten in einem Wasserbad bei 65°C erhitzt. Dadurch wird die Bindung zwischen Antiserum und ^3H -Östron, bzw. ^3H -Östradiol-17 β gelöst, das momentan in die Szintillatorflüssigkeit übergehen kann (VOGT, 1984). Die Zählung erfolgt in einem geeigneten Szintillationszähler (weitere Charakteristika s. Tab. 2).

3.6. Statistische Auswertung

Eine statistische Auswertung der erhaltenen Daten konnte nur in Bezug auf die Ermittlung von Kurzzeitsekretion hin erfolgen. Eine einzelne pulsatile Freisetzung ist definiert als eine Abweichung um mehr als das Vierfache des Intra-Assay-Variationskoeffizienten vom vorausgehenden Basalwert, deren Abfall mindestens 2 Meßpunkte erfaßt. Der Maximalwert ist der höchste Meßpunkt innerhalb eines Pulses. Die Amplitude ist der Betrag der Differenz zwischen jeweiligem Basal- und Maximalwert. Die Berechnung von Signifikanzkriterien der Unterschiede zwischen einzelnen Versuchstieren oder -gruppen mußte aufgrund der Datenstruktur unterbleiben.

Tabelle 3

Charakterisierung der verwendeten Antisera

Antiserum gegen Östradiol-17 β

vom Kaninchen immunisiert gegen 6-keto-Östradiol-17 β -6-CMO-RSA

Endverdünnung 1 : 40000

Kreuzreaktion mit

Östron: 2%

Östradiol-17 α : 0,5 %

Testosteron, Progesteron, Corticosteron,

Diäthylstilböstrol, Zeranol und Trenbolonazetat:

jeweils keine signifikante Kreuzreaktion

Antiserum gegen Östron

vom Kaninchen immunisiert gegen Östron-7-CMO-RSA

Endverdünnung 1 : 20000

Kreuzreaktion mit

Östradiol-17 β : 5,2 %

Östradiol-17 α : 5,8 %

Keine signifikante Kreuzreaktion mit

Testosteron, Progesteron, Corticosteron,

Diäthylstilböstrol, Zeranol und Trenbolonazetat

Progesteron s. SCHÖNDORFER (1982)

Zum einen blieben die Tierzahlen, bedingt durch den hohen notwendigen Aufwand in jeder Richtung, relativ klein, zum anderen stellen die, durch Blutableitung aus der Vena cava caudalis erhaltenen Ergebnisse Konzentrationsangaben dar, die sich nur schwer unter- und miteinander statistisch fundiert vergleichen lassen. Die hier vorgestellten Daten, die zum Teil von nur wenigen Tieren stammen, sollen demgemäß nicht zur Aufstellung von Normwerten oder ähnlichem dienen, sondern eher im Sinne von Fallbeispielen interpretiert werden.

Angaben in der Form $\bar{x}_1 \pm x_2$ stellen Mittelwerte und dazugehörige einfache Standardabweichung dar.

3.7. Liste der verwendeten Reagenzien, Medikamente und Geräte

Reagenzien:

1,2,6,7- ³ H-Progesteron	Fa. New England Nuclear Boston, USA
2,4,6,7,16,17- ³ H-Östradiol-17β	Fa. Amersham, Amersham, GB
2,4,6,7- ³ H-Östron	Fa. New England Nuclear Boston, USA
Dichlormethan p.a.	Fa. Merck, Darmstadt
Petroleumbenzin p.a.	Fa. Merck, Darmstadt
Stabilisator	0,3 M Titriplex III (111,7 g/l) + 1 % Azetylsalizylsäure (10 g/l) in Aqua bidest. gelöst und mit 15 %-iger NaOH auf ph 7,4 eingestellt.

Medikamente:

Estrumate^R (Cloprostenol)

Fa. ICI-Pharmaceuticals
Div. Macclesfield, GB

Combelen^R (Chlorpromazin)

Bayer AG, Leverkusen

Merfen-Orange

Zyma GmbH, München

Isotonische Kochsalzlösung

Fa. Fresenius, Bad Homburg

Poly-Alkohol-Haut-Antiseptikum

Fa. Albrecht, Aulendorf

Chloramphenicol Suspension 20 %

Fa. Albrecht, Aulendorf

Tardomyocel^R comp. III

pro inject.

Bayer AG Leverkusen

Neocain^R-Lösung 2 %

WdT, Hannover

Heparin

Fa. Diosynt, Oss,

Niederlande

Geräte:

Gummiband

Deuser-Fitnessband

Fa. Elasticon

Katheter

Fa. Dural Plastics & Eng.

Phy. Ltd., Australien

Plasmaaufbewahrungsröhrchen

Fa. Sarstedt

Plasmagewinnungsröhrchen

Fa. Sarstedt

Autoklav

Fa. Stiefenhofer Typ St

2000 S

Vortex Evaporator

Fa. Scientific Industries
Inc.

4. Ergebnisse

4.1. Versuch 1

4.1.1. Progesteron

4.1.1.1. Durchschnittswerte

Die durchschnittlichen Progesteronkonzentrationen im Blut der Vena jugularis, gemittelt über einen zwölfstündigen Zeitraum, fielen relativ kontinuierlich von $11,6 \pm 2,1$ ng/ml gegen Ende des ersten Trächtigkeitsmonats auf $7,9 \pm 2,4$ ng/ml in der letzten Woche des neunten Monats (s. Abb. 4 und Tab. 4).

4.1.1.2. Pulsatile Sekretion

Schon im ersten Graviditätsmonat, wie auch im weiteren Verlauf, wies die Progesteronsekretion einen deutlich pulsatilen Charakter auf (s. Abb. 5). Der durchschnittliche Basalwert (tiefster Meßwert vor einem Puls) betrug $9,5 \pm 2,4$ ng/ml. Demgegenüber steht ein durchschnittlicher Maximalwert (höchster Meßpunkt eines Pulses) von $14,1 \pm 2,0$ ng/ml. Im Laufe von 12 Stunden traten 5 - 6 ($5,6 \pm 0,5$) Pulse/12 h auf.

Die Progesteronprofile der am Ende des zweiten Monats untersuchten Tiere ähneln dem Bild, das sich im ersten Monat darstellte. Der durchschnittliche Basalwert beträgt $9,7 \pm 0,9$ ng/ml, das durchschnittliche Maximum $14,9 \pm 2,9$ ng/ml. Es lassen sich 4 - 8 ($5,7 \pm 1,4$) Pulse in 12 Stunden definieren.

Während der ersten beiden Untersuchungsabschnitte erscheinen die Pulse am prononciertesten, die Durchschnittswerte aller gemessenen Proben sind meist höher als während der restlichen Gravidität.

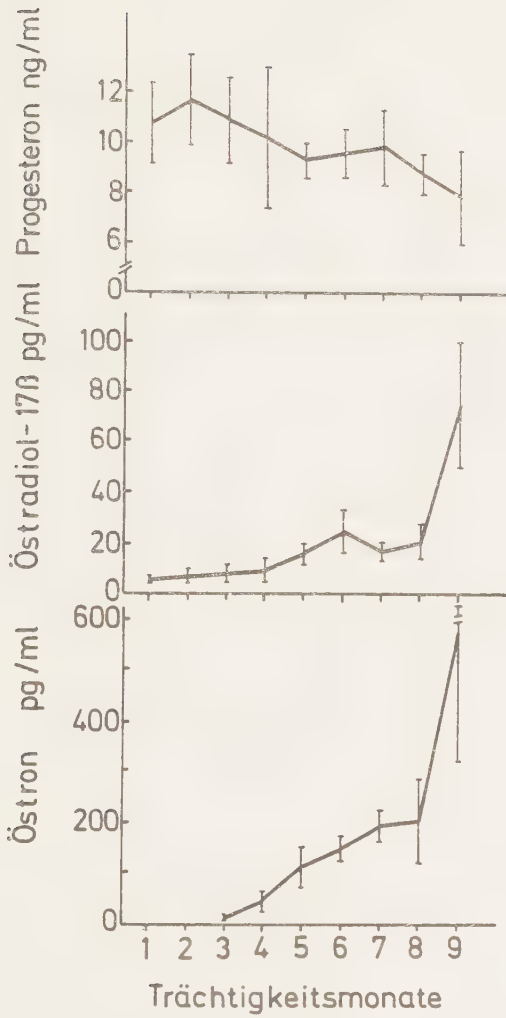


Abb. 4: Durchschnittliche Steroidhormonkonzentrationen $\pm$ SD während des Trächtigkeitsverlaufs

Tabelle 4 Kurzzeitsekretion von Progesteron Versuch 1

	$\bar{x}$ (ng/ml) ± SD	Ø Basalwert (ng/ml) ± SD	Ø Maximalwert (ng/ml) ± SD	Amplitude (ng/ml)	Pulsfrequenz (Pulse/12h) ± SD	Anzahl Tiere (n)
1. Monat	11,6 ± 2,1	9,5 ± 2,4	14,1 ± 2,0	4,6	5,6 ± 0,5	5
2. Monat	11,7 ± 1,3	9,7 ± 0,9	14,9 ± 2,9	5,8	5,7 ± 1,4	6
3. Monat	11,4 ± 1,7	9,3 ± 1,6	13,4 ± 1,7	4,1	6,2 ± 1,2	6
4. Monat	10,2 ± 2,8	8,8 ± 2,9	12,2 ± 3,0	3,4	6,8 ± 0,8	3
5. Monat	9,3 ± 0,8	7,9 ± 0,8	11,4 ± 1,3	3,5	5,7 ± 1,1	3
6. Monat	9,5 ± 1,2	8,1 ± 0,9	11,6 ± 1,4	3,5	6,3 ± 1,5	3
7. Monat	9,9 ± 1,8	8,8 ± 2,1	11,6 ± 2,2	2,8	5,7 ± 0,6	3
8. Monat	8,8 ± 1,0	7,5 ± 0,6	10,3 ± 1,1	2,8	6,0 ± 1,0	3
9. Monat	7,9 ± 2,4	6,9 ± 1,8	9,6 ± 2,9	2,7	6,7 ± 2,3	3

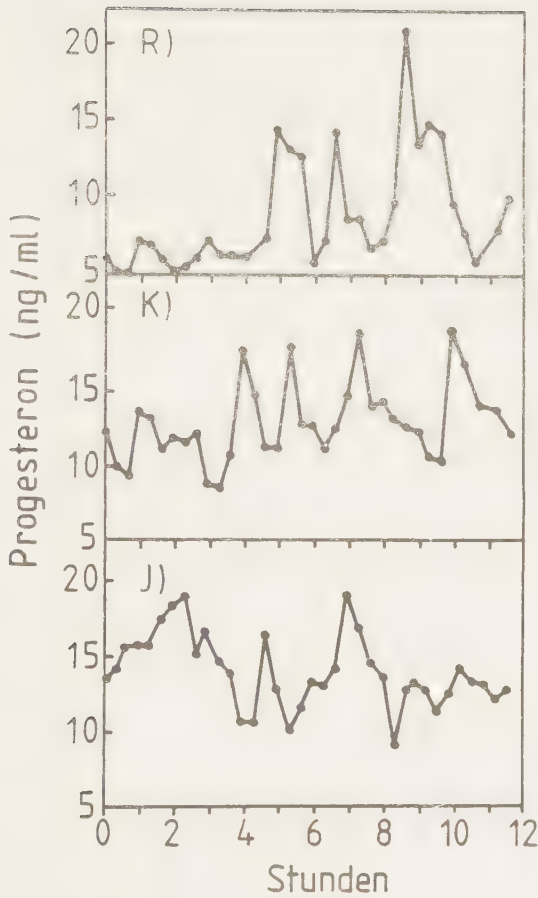


Abb. 5: Progesteronprofile
1. Trächtigkeitsmonat

Die Differenz zwischen dem durchschnittlichen Basal- und dem durchschnittlichen Maximalwert (Amplitude) steigt von 4,6 ng/ml im ersten Monat auf 5,2 ng/ml im zweiten Monat, um über 4,1 (3. Monat), 3,5 (5. Monat), 2,8 (7. Monat) auf einen Wert von 2,7 ng/ml im 9. Monat abzufallen. Beispiele für Sekretionsprofile liefern die Abb. 6 und 7, eine Übersicht der im Bezug auf Progesteron erhaltenen Daten liefert Tab. 4.

4.1.2. Östradiol-17 β

4.1.2.1. Durchschnittswerte

Bereits am Ende des ersten Graviditätsmonats liegen die Durchschnittswerte bei etwa 6 pg/ml, also über den Konzentrationen, die in der Lutealphase des Brunstzyklus auftreten. Sie steigen über etwa 12 pg/ml im 4. Monat und etwa 24 pg/ml im 6. mit einem leichten Abfall im 7. und 8. Monat (ca. 16 pg/ml) auf etwa 80 pg/ml im 9. Monat (siehe Abb. 4 und Tab. 5).

4.1.2.2. Pulsatile Sekretion

Bei der Östradiol-17 β -Sekretion ergeben sich deutliche Kurzzeitschwankungen etwa ab dem 4. Monat. Sie verstärken sich zum Ende der Gravidität hin. Der mittlere Basalwert steigt von $4,8 \pm 0,2$ pg/ml im ersten Monat kontinuierlich auf $18,7 \pm 7,2$ pg/ml im 6. Monat. Parallel dazu vergrößert sich der Maximalwert von $7,6 \pm 0,4$ auf $28,6 \pm 9,6$ pg/ml. Im 7. und 8. Monat ergibt sich ein leichter Einbruch auf 11,1, bzw. 17,1 pg/ml beim Basalwert und 18,2, bzw. 24,3 pg/ml beim Maximalwert. Am Ende des 9. Monats findet ein dramatischer Anstieg auf $74,8 \pm 31,1$ pg/ml basal und $114,0 \pm 53,7$ maximal statt.

Tabelle 5 Kurzzeitsekretion von Östradiol-17 β Versuch 1

	$\bar{x}$ (pg/ml) ± SD	Ø Basalwert (pg/ml) ± SD	Ø Maximalwert (pg/ml) ± SD	Amplitude (pg/ml)	Pulsfrequenz (Pulse/12h) ± SD	Anzahl Tiere (n)
1. Monat	6,0±0,3	4,8 ± 0,2	7,6 ± 0,4	2,8	3,5 ± 0,5	2
2. Monat	6,7 ± 2,5	4,9 ± 1,3	8,8 ± 2,1	3,9	3,5 ± 0,5	2
3. Monat	7,8 ± 3,3	6,2 ± 2,3	10,7 ± 1,8	4,5	4,0 ± 0,0	2
4. Monat	11,8 ± 5,1	9,7 ± 4,1	15,0 ± 5,0	5,3	4,3 ± 2,5	3
5. Monat	16,2 ± 4,4	13,5 ± 3,2	20,6 ± 5,1	7,1	5,3 ± 0,5	3
6. Monat	24,8 ± 8,8	18,7 ± 7,2	26,8 ± 3,6	8,1	2,5 ± 1,5	2
7. Monat	16,9 ± 4,9	11,1	18,2	7,1	2,5 ± 2,5	2
8. Monat	16,2 ± 0,5	17,1 ± 6,2	24,3 ± 6,7	7,2	4,3 ± 2,4	3
9. Monat	76,4 ± 25,2	74,8 ± 31,1	114,0 ± 53,7	39,2	2,7 ± 1,7	3

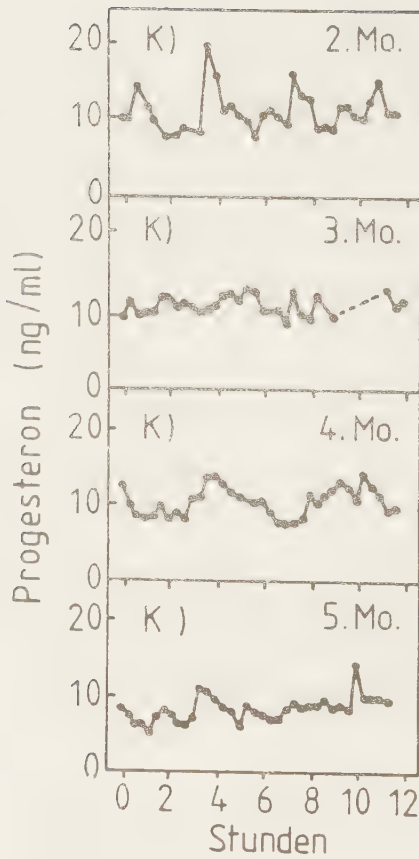


Abb. 6: Progesteronprofile
Versuchstier "KLEVA"

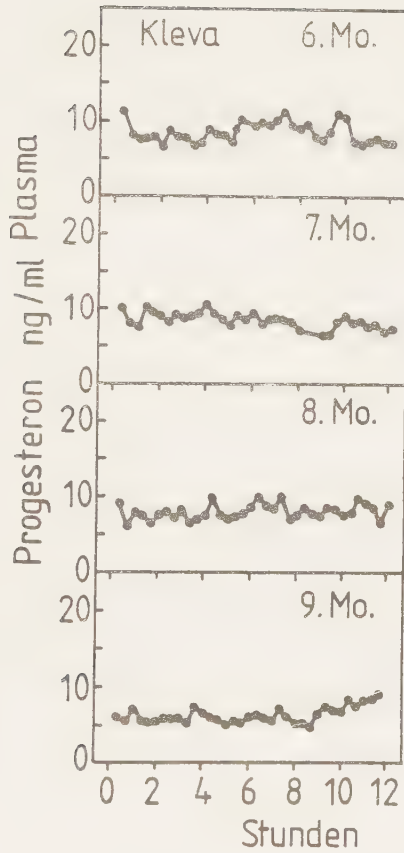


Abb. 7: Progesteronprofile
Versuchstier "KLEVA"

Die Amplituden verhalten sich im Laufe der Gravidität ähnlich wie die in diesem Abschnitt bereits besprochenen Parameter. Die entstehenden Östradiol-17 β -Profile weisen zwar zum Teil deutlichere Schwankungen auf als im Falle des Progesterons, der pulsatile Charakter ist jedoch weniger einheitlich. Dieser Eindruck wird verstärkt durch längerfristige Schwankungen im Niveau einiger Verlaufskurven (s. Abb. 8 und 9 und Tab. 5).

4.1.3. Östron

4.1.3.1. Durchschnittswerte

Östron war ab dem Ende des 3. Monats (Durchschnittskonzentration $7,2 \pm 2,7$ pg/ml) nachweisbar. Die mittleren Konzentrationen stiegen bis zum 9. Monat auf 580 ± 315 pg/ml, also etwa um den Faktor 80 zunächst langsam, dann immer steiler an. Zu beachten ist, daß bei der Kalbin "Regine" eine Zwillingsträchtigkeit vorlag und sich die Östron-Werte in einem entsprechend höheren Bereich bewegen (s. Abb. 12).

4.1.3.2. Kurzzeitsekretion

Obwohl Östron, besonders in der Endgravidität, enorme Kurzzeitschwankungen aufweist (s. Abb. 12), lassen sich die Prinzipien der pulsatilen Sekretion nur schwer darauf anwenden. Die Schwankungen sind, im Gegensatz zum Progesteron und teilweise auch zu Östradiol-17 β , sehr unregelmäßig. Das Basalniveau der Verlaufskurven variiert noch stärker als bei den entsprechenden Östradiol-17 β -Profilen.

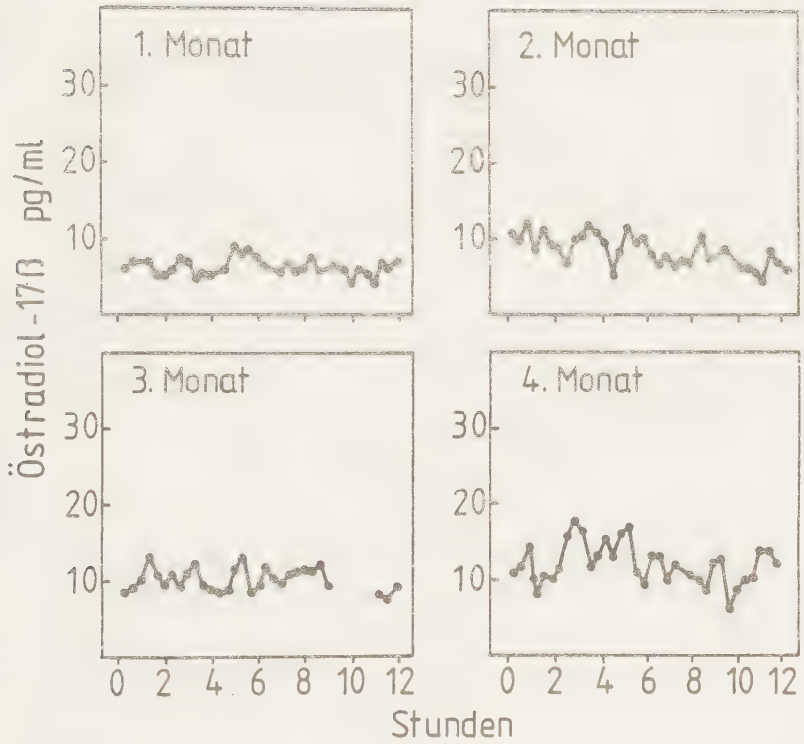


Abb. 8: Östradiol-17 β -Verlaufskurven
1.-4. Graviditätsmonat

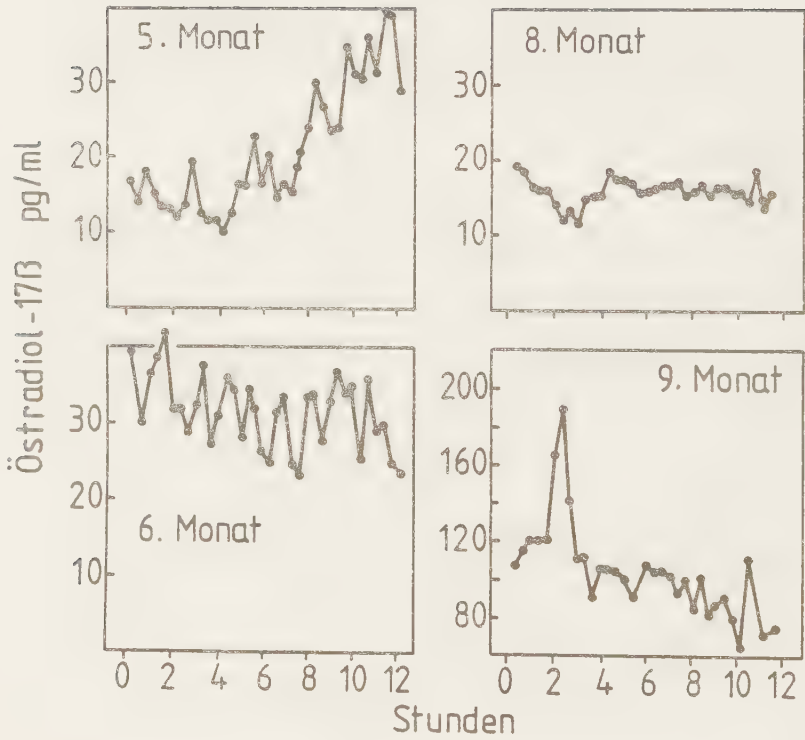


Abb. 9: Östradiol-17 β -Verlaufskurven
5.-9. Graviditätsmonat

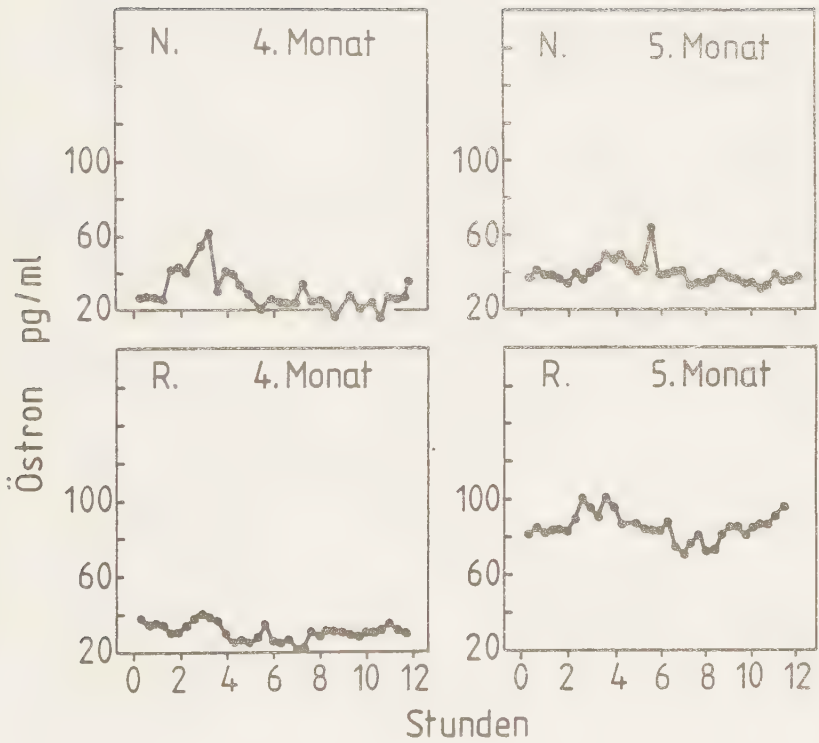


Abb. 10: Östronverlaufskurven
4. und 5. Graviditätsmonat

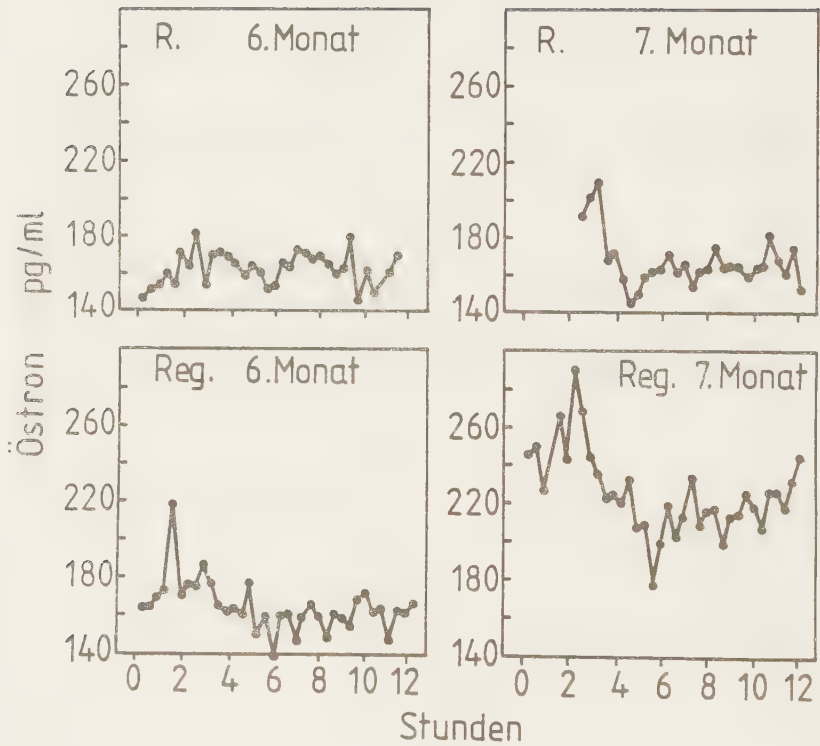


Abb. 11: Östronverlaufskurven
6. und 7. Graviditätsmonat

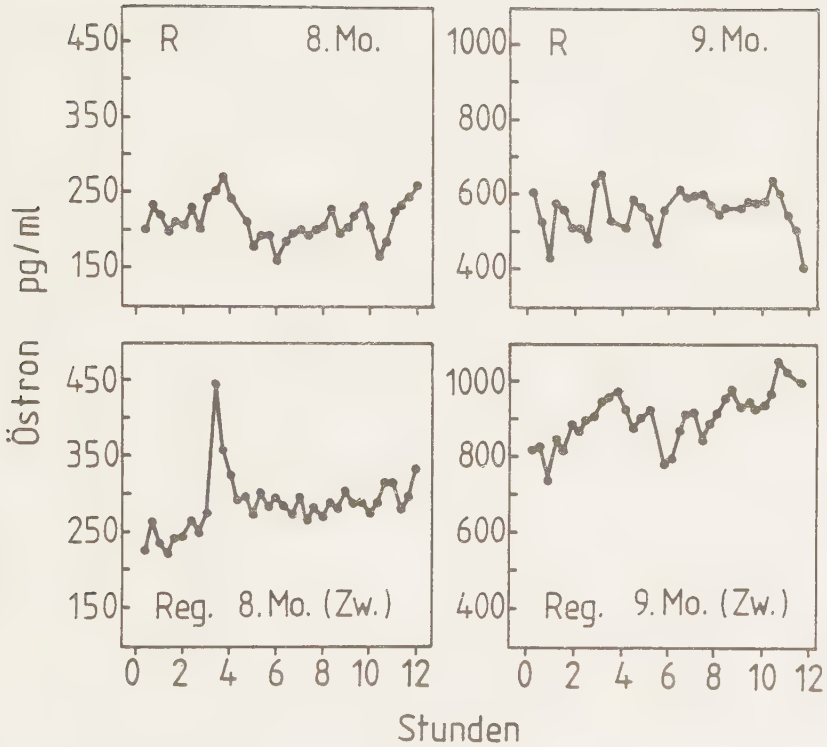


Abb. 12: Östronverlaufskurven
8. und 9. Graviditätsmonat
(bei "Reg." lag Zwillings-
trächtigkeit vor)

4.1.4. Möglicher Zusammenhang von Gonadotropin- und Steroidhormonsekretion

Eine geringe Koinzidenz von Progesteron- und Östradiol-17 β -Pulsen, die möglicherweise im ersten Trächtigkeitsmonat noch besteht, läßt sich im weiteren Graviditätsverlauf nicht mehr erkennen (s. Abb. 14). Besonders auffällig ist, daß praktisch kein Zusammenhang zwischen der Kurzzeitsekretion von Östradiol-17 β und Östron zu bestehen scheint (s. Abb. 14).

Progesteron und FSH zeigen während der gesamten Gravidität deutliche Parallelen in ihrem Verlauf (s. auch SCHALLENBERGER, RAMPP und WALTERS, 1983). Dies scheint bei den untersuchten Östrogenen nicht der Fall zu sein. Es treten keinerlei, in kurzem Abstand koinzidierende, Sekretionsspitzen auf (siehe Abb. 26). (Die restlichen Daten sind in Diagrammform aus dem Anhang zu entnehmen).

4.2. Versuch 2

4.2.1. Allgemeines

Abb. 15 zeigt Progesteronverlaufskurven im peripheren Bereich aller im Versuch verbliebener Versuchstiere. Bei den nichtgraviden Tieren "Linse" und "Betty" zeigt sich ein zyklischer Verlauf der Progesteronkonzentrationen, während diese bei den anderen Tieren zwischen den Zyklustagen 16 und 22 nicht abfallen. Diese Messungen dienten hauptsächlich der frühest möglichen Abschätzung des Besamungserfolges.

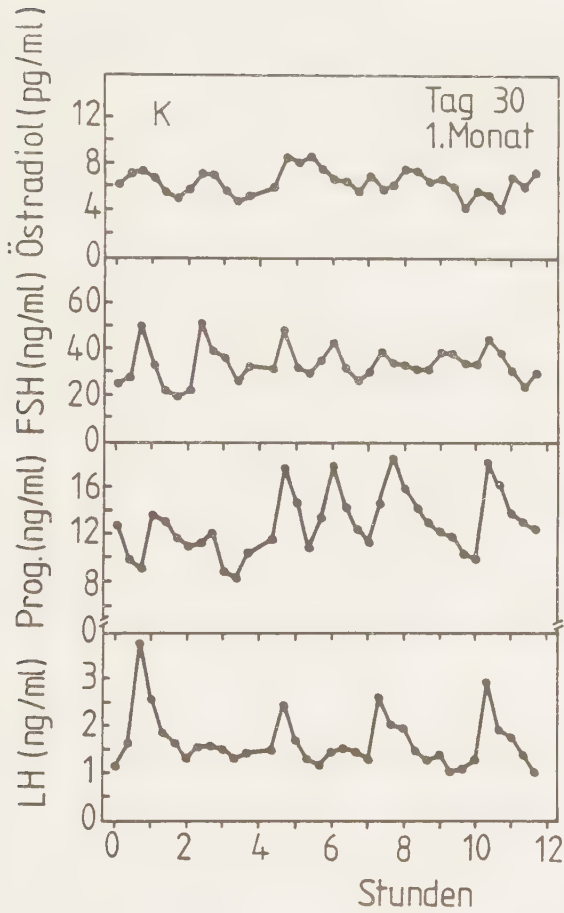


Abb. 13: Sekretionsmuster von Gonadotropinen und Ovarsteroiden im 1. Trächtigkeitsmonat (Versuchstier "KLEVA")

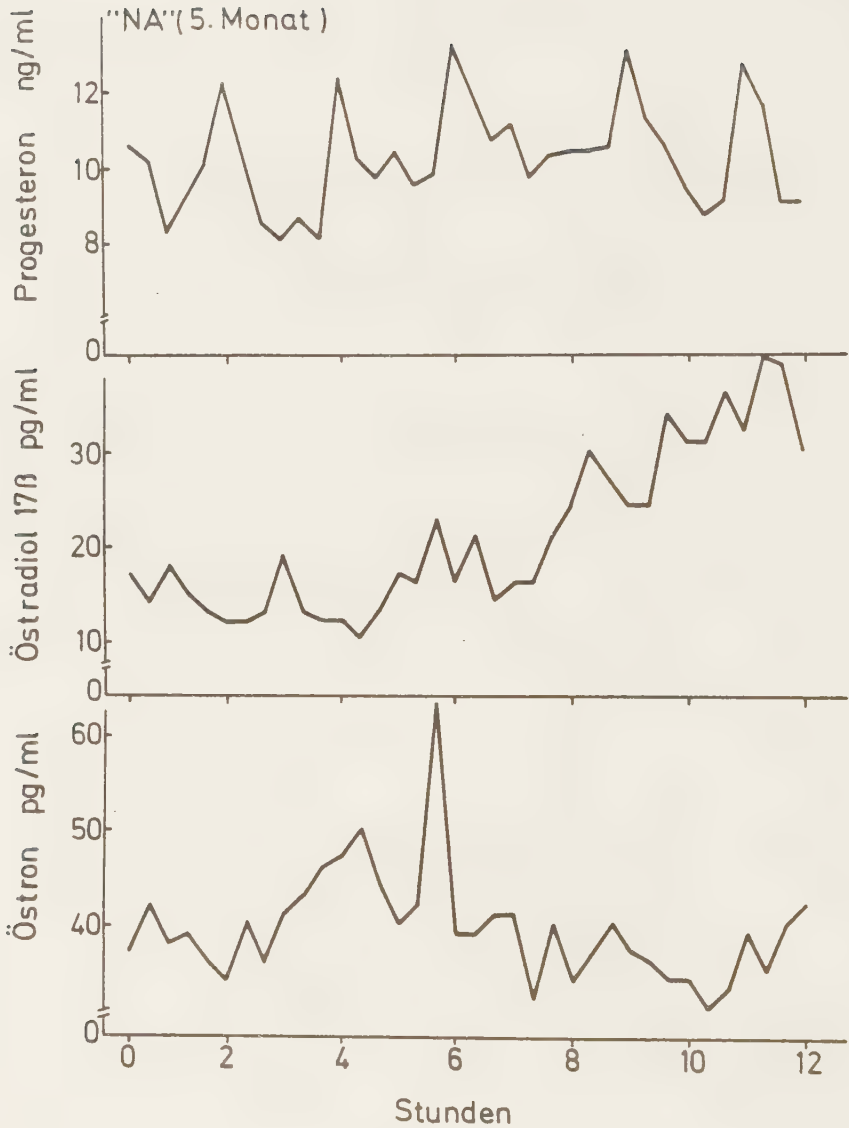


Abb. 14: Gegenüberstellung der Verlaufsmuster von Progesteron, Östradiol-17β und Östron im 5. Trächtigkeitsmonat (Versuchstier "NANNI")

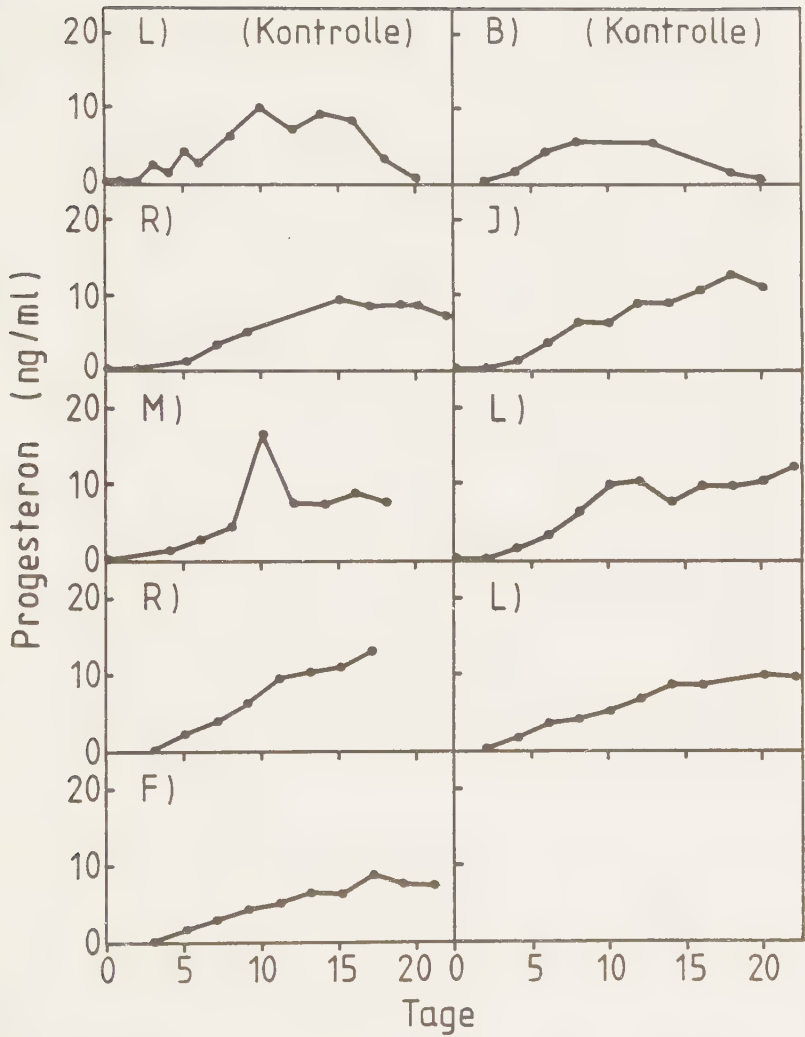


Abb. 15: Progesteronprofile (V. jug./ Aorta abd.) in der Frühgravidität (Versuch 2)

4.2.2. Kurzzeitsekretion und eventuelle Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen

Sowohl Östradiol-17 β als auch Progesteron (s. Abb. 16) werden bei graviden und nichtgraviden Tieren in dem angesprochenen Zeitraum in unterschiedlicher Ausprägung diskontinuierlich freigesetzt. Die Deutlichkeit der Kurzzeitschwankungen hängt stark von der Katheterposition ab (vgl. Progesteron "Fanny" und "Linda", Abb. 17 und 16). Während der Beobachtungsperiode von jeweils 4 Stunden konnten bei beiden Hormonen in der Regel ein bis zwei Pulse festgestellt werden. Die starke individuelle Variation innerhalb der Verlaufskurven vergleichbarer Stadien läßt die Aufstellung gemeinsamer Grundprinzipien der Kurzzeitsekretion der beiden untersuchten Steroide in den ersten Wochen nach Belegung nicht zu. Bis zum Zeitpunkt des Eintretens der Luteolyse bei den nichtgraviden Tieren ergibt sich bei den vorliegenden Daten kein interpretierbarer Unterschied zwischen den graviden und den nichtgraviden Versuchstieren. Die ungleiche Endzahl in den Versuchsgruppen (Versuchsgruppe 7 Tiere, Kontrollgruppe 2 Tiere) und die stark ausgeprägte Individualität in den Verlaufsprofilen der beiden Hormone erschwerte eine Analyse im Hinblick auf Gruppencharakteristika sehr.

4.3. Versuch 3

4.3.1. Progesteronprofile

Abb. 18 zeigt den Verlauf der Progesteronkonzentrationen, gemessen in Proben aus der Aorta abdominalis, bzw. der Vena jugularis externa, die durchaus vergleichbar sind.

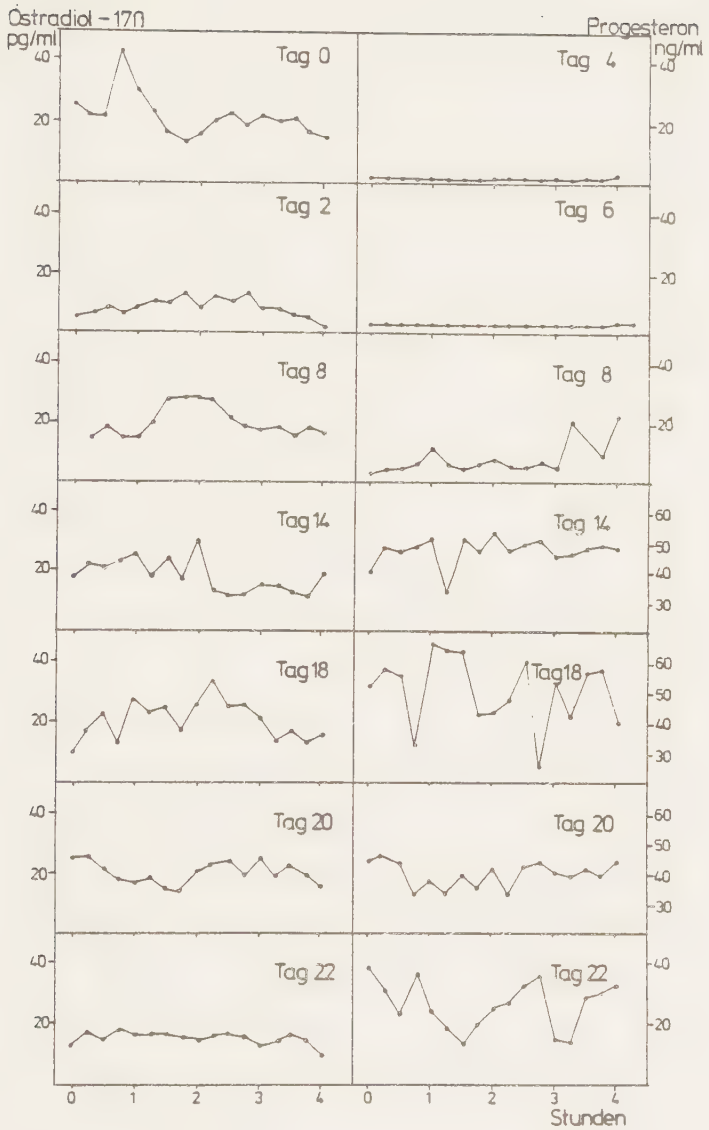


Abb. 16: Verlauf von Östradiol-17 β und Progesteron (V. cava caud.) in der Frühgravidität ("LINDA")

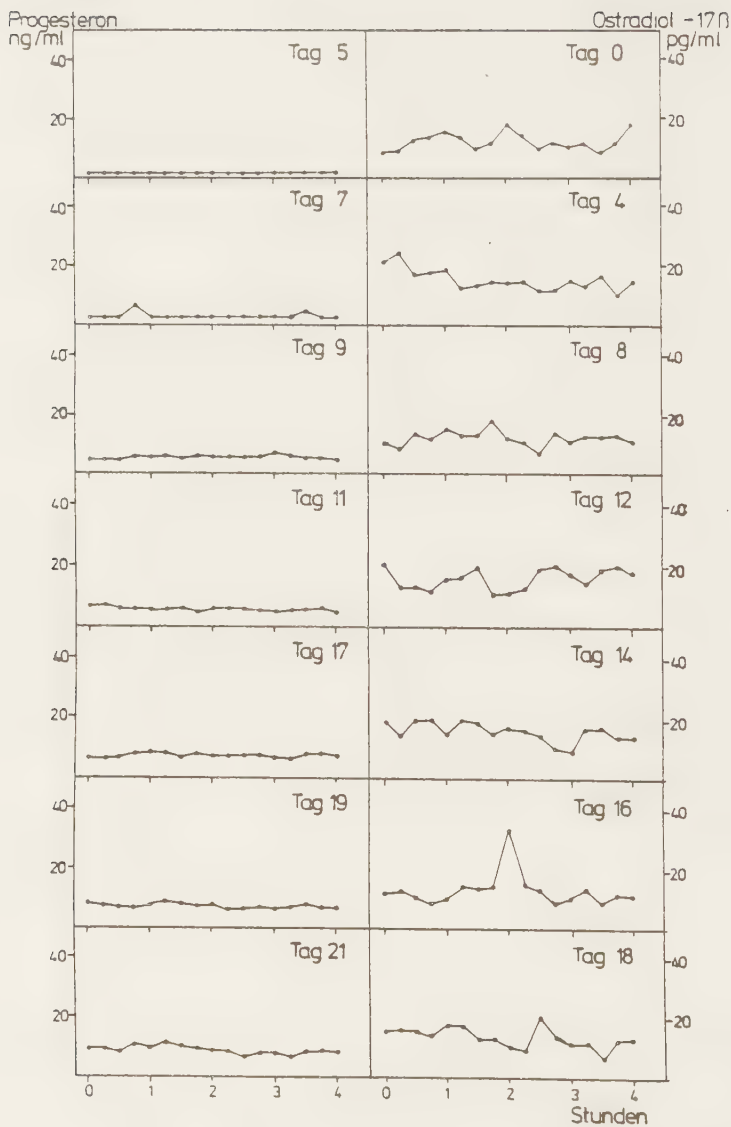


Abb. 17: Verlauf von Progesteron ("FANNY", links) und Östradiol-17β ("MONI", rechts) in der Frühgravidität

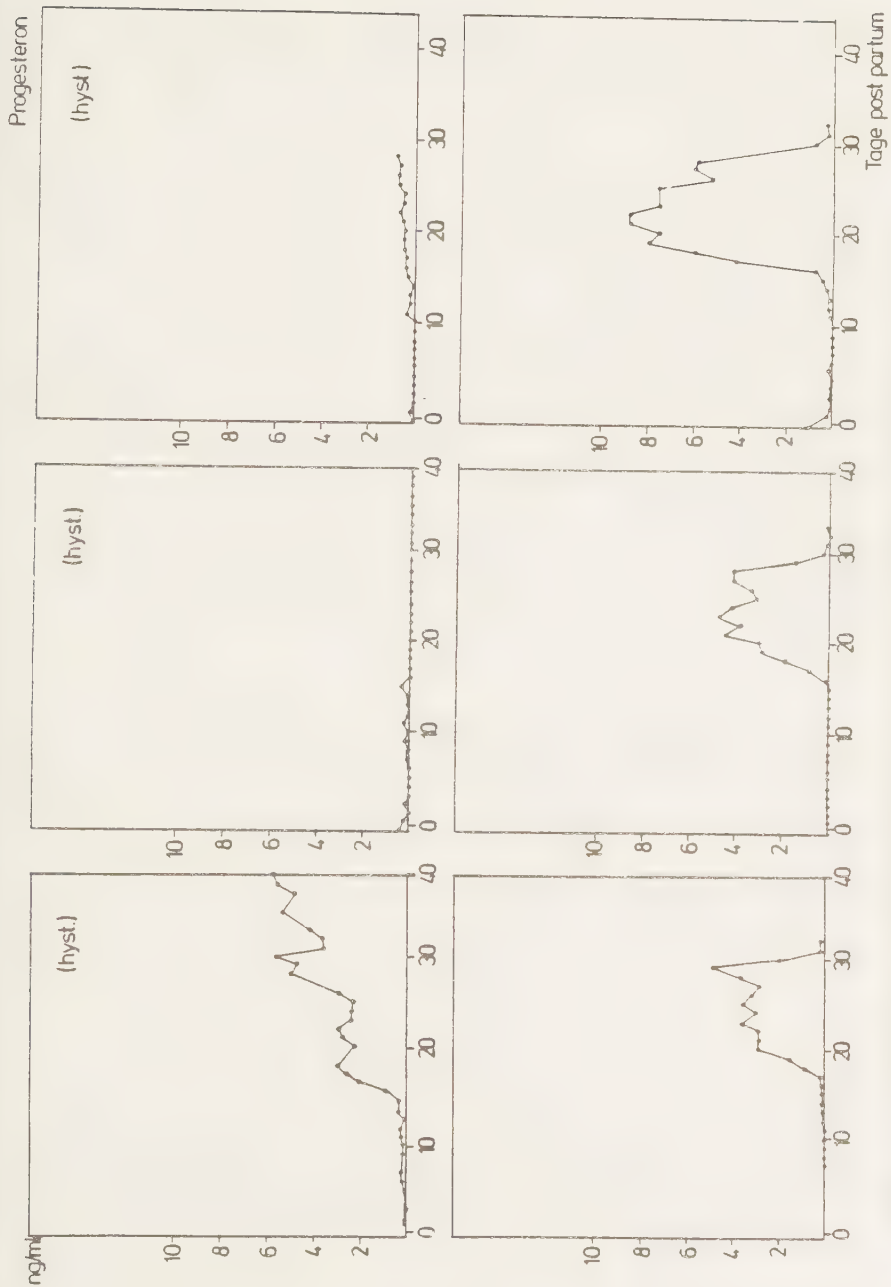


Abb. 18: Gegenüberstellung der Progesteronprofile der Gruppe der hysterektomierten und der Kontrolltiere (Versuch 3)

Alle drei Tiere aus der Kontrollgruppe zeigen das Anlaufen eines Zyklus ca. 14 Tage post partum. Ungefähr 15 Tage später tritt jeweils die Luteolyse auf.

Auch bei "Cloe" aus der Gruppe der hysterektomierten Tiere wurden am Tag 13 post partum Brunstsymptome beobachtet, deren endokrinologische Grundlage sich in Abb. 18 widerspiegelt. Unglücklicherweise lieferten die beiden anderen hysterektomierten Tiere, bedingt durch das bereits erwähnte Verwachsen der Ovarien bei "Julia" und eine schwere Thrombophlebitis bei "Huberta", weshalb das Tier getötet werden mußte, und durch technische Schwierigkeiten, wie Verstopfen der Katheter, nur bruchstückhafte, bzw. sehr schwer interpretierbare Informationen. Aus diesem Grunde schrumpfte die Versuchsgruppe auf 1 Tier zusammen. Bei "Cloe" trat bis zum Versuchsende (Tag 50 p.p.) keine Regression des Corpus luteum auf (s. Abb. 18).

4.3.2. Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen in der Vena cava caudalis

4.3.2.1. Phase I (2 - 6 Tage post partum)

Während der ersten 6 Tage nach erfolgter Geburt lagen die Konzentrationen von Östradiol-17 β und Progesteron sowohl bei den hysterektomierten, als auch bei den intakt belassenen Tieren im, für die Verhältnisse in der Vena cava caudalis, absolut unteren Bereich. Östradiol schwankt in dieser Phase bei fast allen Versuchstieren um 9 - 10 pg/ml. Progesteron liegt unter 1 ng/ml (s. Abb. 19 und Tab. 6). An dieser Stelle muß noch einmal betont werden, daß die aufgrund einer Blutableitung aus der Vena cava caudalis erlangten Ergebnisse keine Absolutwerte darstellen.

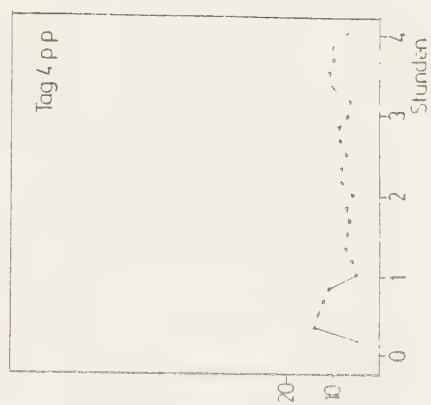
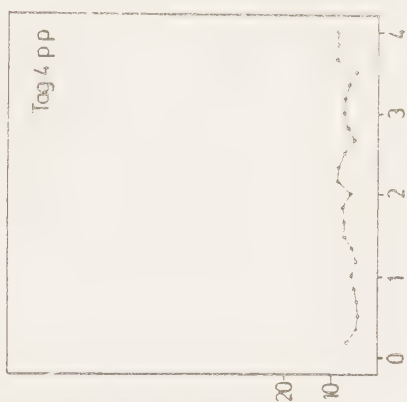
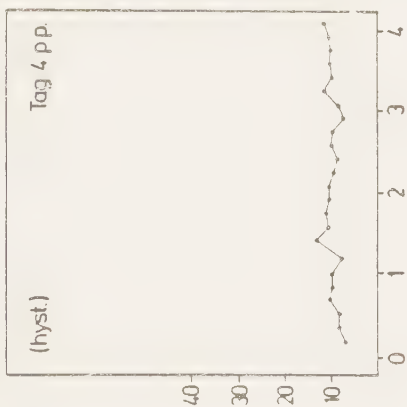
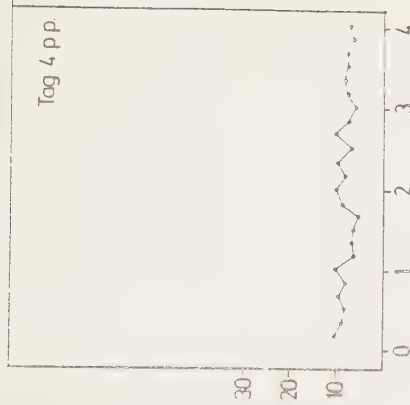
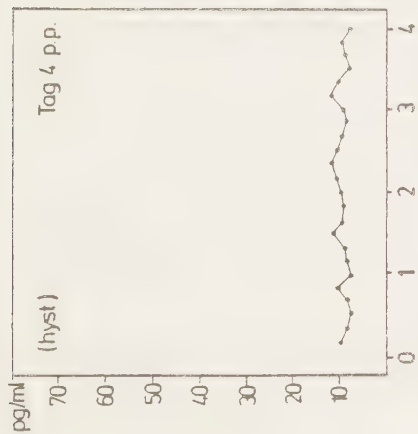


Abb. 19: Verlauf von Östradiol-17 β , Tag 4 post partum (Versuch 3)

Wie bereits ausgeführt, können nur relative Vergleiche angestellt werden, da die Katheterpositionen bei den verschiedenen Tieren sehr stark variieren, bzw. geringe Unterschiede in der Lage der Katheterspitze bereits eine dramatische Auswirkung auf die Hormonkonzentrationen haben können. Es können demgemäß nur die Ergebnisse verschiedener Versuchsabschnitte eines Tieres miteinander verglichen werden, wobei auch hier Vorsicht walten muß. Gelegentlich ergaben sich Veränderungen in der Katheterposition bei unfreiwilligen Manipulationen im Rahmen der Blutentnahme.

Ein pulsatiler Sekretionsmodus ist zu dieser Zeit noch nicht auszumachen, obwohl teilweise Schwankungen bis zu 100 % im Zehn-Minuten-Zeitraum gefunden wurden. Die Verlaufskurven der intakten und der hysterektomierten Tiere lassen keine prinzipiellen Unterschiede erkennen.

4.3.2.2. Phase II (Anlaufen von Brunstzyklen)

Für die Darstellung der Ergebnisse der beiden Versuchsgruppen wurden beispielhaft die Tiere "Cloe" (hysterektomiert) und "Eos" (intakt) ausgewählt. Bei allen Tieren erreichte die Östradiol-17 β -Konzentration spätestens ab dem 12. Tag post partum ein erhöhtes Niveau (bei "Fee", Kontrolltier, bereits am Tag 8). Bei "Eos" konnten in dem 4-stündigen Beobachtungszeitraum am 12. Tag präovulatorischen Werten gleichkommende Konzentrationen dargestellt werden. Die Konzentrationen befanden sich bis zum Tag 18 p.p. wieder auf einem leicht erhöhten Basalniveau. Eine Ausnahme macht "Julia", bei der die Östradiol-17 β -Mittelwerte bis zum Tag 19 post partum ansteigen. Die besondere Situation bei diesem Versuchstier wurde schon im Abschnitt 2.4.3. genauer beleuchtet.

Die Kurzzeitschwankungen sind, besonders am Tag 12 erheblich deutlicher als in der ersten Woche post partum.

Nennenswerte Progesteronkonzentrationen (über 1 ng/ml) sind etwa ab Tag 15 post partum zu beobachten (s. Abb. 21 und Tab. 6). Bereits am Tag-18 tritt eine prononcierte, diskontinuierliche Progesteronsekretion auf, die sich am Tage 21 noch weiter verstärkt.

Auch in dieser Phase können, ausgenommen die durch die Katheterposition bedingten, unterschiedlichen Absolutwerte, keine grundsätzlichen Diskrepanzen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe ausgemacht werden.

Tabelle 6

Mittlere Konzentrationen von Progesteron (ng/ml) und Östradiol-17 β (pg/ml)

Tag p.p.	hysterektomierte Tiere						Kontrolltiere					
	Huberta		Cloe		Julia		Bora		Eos		Fee	
	Prog.	Östr.	Prog.	Östr.	Prog.	Östr.	Prog.	Östr.	Prog.	Östr.	Prog.	Östr.
2	0,56	8,8	0,40	6,4	0,17	7,3		6,8	0,28	8,1	0,50	6,5
4		9,0	0,32	9,2		9,7		8,9		8,0		6,6
6			0,33	9,0				11,6		7,4		11,3
7						10,0						
8		9,6						10,9				28,7
9			0,36	13,1						12,0		
10	1,11	9,0				9,8						
11								13,0				17,0
12			0,38	14,7					1,06	48,6		
13		12,5			0,55	10,8						
14								0,15		18,2		
15			1,06	9,3					7,75	8,4		
16					1,27	19,5						
17								0,48				
18			11,0	13,1					113,0	9,3	9,1	16,5
19					0,22	25,6						
21			44,7	12,0					251,6		17,4	12,9

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methodik

Die im Rahmen dieser Arbeit angewendeten Nachweismethoden wurden bereits mehrmals veröffentlicht (Progesteron: HOFFMANN, KYREIN und ENDER, 1973, SCHÖNDORFER, 1982; Östradiol-17 β und in Anlehnung daran Östron: WALTERS und SCHALLENBERGER, 1983) und werden am hiesigen Institut routinemäßig durchgeführt. Sie wurden im Laufe der Jahre zunehmend optimiert und erlauben bei hoher Präzision und Sensitivität einen größtmöglichen Probendurchsatz.

Die Kanülierung der Vena jugularis externa, wie im ersten Versuch angewendet, wird im allgemeinen als unproblematisch angesehen. Mit dieser Methode werden verlässliche Ergebnisse erreicht, besonders was die Hypophysenhormone betrifft. Für die Beobachtung aussagekräftigerer Sekretionscharakteristika der Ovarsteroiden Progesteron und Östradiol-17 β empfiehlt sich eine Blutentnahmemethode möglichst nahe am Ort der Synthese, bzw. Ausschüttung. Vor allem im Bezug auf Östradiol-17 β spielt dies eine wichtige Rolle, da dessen Konzentrationen beim Rind im peripheren Blut meist im unteren Pikogramm-bereich liegen und somit der Nachweisgrenze der anwendbaren Testmethoden relativ nahe rücken. So läßt sich nach SCHÖNDORFER (1982) in Proben aus der Vena jugularis externa beim Rind in der Lutealphase des Brunstzyklus eine pulsatile, wenig ausgeprägte Progesteronfreisetzung erkennen, während dies bei Östradiol-17 β nicht gelingt (WALTERS, SCHAMS und SCHALLENBERGER, 1984). Findet die Blutableitung aus der Vena cava caudalis statt, wird auch für Östradiol-17 β das diskontinuierliche Freisetzungsmuster deutlich.

Weitere Möglichkeiten für eine möglichst nahe am Sekretionsort liegende Blutentnahme bilden z.B. Transplantationstechniken von Ovar und/oder Uterus in leichter zugängliche Bereiche, wie etwa die Halsgegend (GODING et al., 1967) oder der direkte Zugang zur Vena ovarica bzw. uterina mittels Laparotomie (LINDNER, SASS und MORRIS, 1964; HOFFMANN, WAGNER und GIMÉNEZ, 1976; FERRELL et al., 1983; HIXON et al., 1983). Diese Methoden wurden meist am Schaf entwickelt und sind in chirurgischer Hinsicht als verhältnismäßig aufwendig anzusehen. Bei Kanülierung der Ovarvenen mit Zugang über die Bauchhöhle besteht außerdem eine recht hohe Infektionsgefahr, die diese Methode für längerfristige Versuche nur bedingt geeignet erscheinen läßt. Die Implantation von Blutentnahmekathetern in die Vena cava caudalis stellt einen Kompromiß zwischen möglichst großer Authentizität der Ergebnisse und Praktikabilität der Methode dar. Es traten zwar in höherem Maße als bei Blutableitung aus der Vena jugularis Thrombophlebitiden, Endokarditiden und ähnliches auf, doch stellte dies nicht den Normalfall dar. So war eine Versuchsdauer von 50 Tagen und mehr am unbeschädeten Versuchstier durchaus realistisch. Die Katheter beeinflussen den Blutfluß zum und vom Ovar und damit dessen Funktion sicher wesentlich weniger als eine noch direktere Blutableitung. Da sich die meßbaren Fortpflanzungsfunktionen der Versuchstiere, soweit dies unter den Versuchsbedingungen möglich war, weitgehend im physiologischen Rahmen bewegten (Anlaufen von Brunstzyklen, s. Abb. 18, Luteolyse, s. Abb. 18, Konzeption, s. Abb. 14), liegt auf jeden Fall der Schluß nahe, daß eine etwaige Beeinflussung keine nennenswerten Auswirkungen hatte.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Versuch 1

Die höheren Progesterondurchschnittskonzentrationen in den beiden ersten Trächtigkeitsmonaten (s. Abb. 4) stehen wahrscheinlich mit der hohen LH-Sekretionsrate in dieser Phase (RAMPP, 1982; LITTLE et al., 1982) in Zusammenhang. Auch die, der Quantifizierung von Kurzzeitsekretionsphänomenen dienenden Größen wie Pulsfrequenz, Amplitude und durchschnittlicher Basal- und Maximalwert erreichen in diesem Abschnitt beim Progesteron ihre Extrema. Dies trifft auch für LH zu. Die Sekretionsaktivität bei Progesteron fällt, nach einem Maximum im ersten Drittel, im weiteren Verlauf der Trächtigkeit ab. Hierfür könnte sowohl die von ELEY et. al. (1983) beschriebene Progesteron hemmende Substanz oder auch die Unterdrückung von LH (LITTLE et al., 1982) durch höhere Östrogenkonzentrationen verantwortlich gemacht werden. Die erhöhten Östradiol-17 β -Konzentrationen bereits am Ende des ersten Trächtigkeitsmonates (s. Abb. 4) schließen einen Einfluß des Konzeptus auf die Östrogensekretion nicht aus, erlauben aber keinen Schluß auf den Sekretionsort (Konzeptus oder Ovar) von Östradiol zu diesem Zeitpunkt.

Alle beobachteten Steroidhormone werden eindeutig diskontinuierlich ausgeschüttet, speziell Progesteron. Östradiol-17 β und Östron wiesen zum Teil deutlichere Schwankungen als Progesteron auf (s. Abb. 14), die Sekretionsprofile haben jedoch einen uneinheitlicheren Charakter. Dies könnte darin begründet sein, daß Progesteron beim graviden Rind während der ganzen Trächtigkeit ovariellen Ursprungs ist (HOFFMANN, WAGNER und GIMÉNEZ, 1976) und dessen Sekretion im Gegensatz zu den Östrogenen unter gonadotroper Kontrolle steht. Die im maternalen Kreislauf auftretenden Östrogene sind plazentärer Herkunft, wodurch ein Einfluß der maternalen

Hypophyse wenig wahrscheinlich ist. Von pulsatiler Sekretion ist in der Literatur auch nur dann die Rede, wenn Steuerungsmechanismen des Hypothalamus (GnRH) oder der Hypophyse (LH, FSH) direkt oder indirekt eingreifen.

Das Verhältnis der Konzentrationen von Östron und Östradiol-17 β ist nach den vorliegenden Ergebnissen nicht konstant und erreicht ein Maximum von 12,5 : 1 im siebten Gestationsmonat, um dann wieder abzufallen. Dies bedeutet, daß die Konzentrationen von Östradiol-17 β und von Östron nicht direkt proportional voneinander abhängig sind und in verschiedenen Phasen der Trächtigkeit unterschiedlich stark sezerniert, ineinander umgebaut, metabolisiert oder ausgeschieden werden.

Die hohen Östronwerte bei der Zwillingsgravidität (s. Abb. 27 im Vergl. zu Abb 28) stehen in Einklang mit früheren Studien (McDONNELL, BOLAND und GORDON, 1984).

5.2.2. Versuch 2

Aufgrund der Ergebnisse des Versuchs 2 lassen sich keine definierbaren Unterschiede in der ovariellen Steroidhormonsekretion der ersten drei Wochen des graviden Rindes gegenüber vergleichbaren, nichtgraviden Tieren feststellen. Dies schließt jedoch nicht aus, daß derartige Unterschiede, wie in anderen Arbeiten beschrieben (LUKASZEWSKA und HANSEL, 1980), bestehen. Die Tierzahl mußte, bedingt durch den hohen materiellen und personellen Aufwand in einem relativ kleinen Rahmen bleiben und erlaubt daher keine allgemeingültigen Aussagen in Bezug auf Durchschnittskonzentrationen oder Tendenzen. Die Erscheinungsformen der Kurzzeitsekretion sind recht uneinheitlich, es zeigt sich jedoch, daß im 4-Stunden-Zeitraum ein bis

zwei pulsatile Ausschüttungen auftreten (s. Abb. 17), die ihre Grundlage wahrscheinlich in den mit gleicher Frequenz kurzzeitig auftretenden LH-Freisetzungen (RAMPP, 1982) haben dürften. Ein Beobachtungszeitraum von 4 Stunden ist, wie sich gezeigt hat, zu kurz, um genauere Aussagen über Pulsfrequenz und verwandte Größen machen zu können.

Eine rechnerische Auswertung wäre unkorrekt und eine isolierte Betrachtung der beiden Hormone Progesteron und Östradiol-17 β wenig aussagekräftig.

5.2.3. Versuch 3

Die Progesteron- und Östradiol-17 β -Sekretion bei den intakten und den hysterektomierten Tieren zeigt zunächst keine erkennbaren Unterschiede. Die Persistenz des Corpus luteum bei den hysterektomierten Rindern erklärt sich aus dem Fehlen der uterinen Prostaglandin F_{2 α} -Ausschüttung und wurde schon in früheren Studien beobachtet (WILTBANK und CASIDA, 1956). Die Konzentrationen der beiden Steroidhormone liegen in den ersten Wochen post partum und bis zum Anlaufen einer ersten Ovulation sehr niedrig und befänden sich bei Probenentnahme aus der Vena jugularis im Falle von Östradiol-17 β nahe der Testnachweisgrenze. Die Östradiol-17 β -Konzentrationen sind niedriger als jene, die vor einer regulären Brunst auftreten (WALTERS und SCHALLENBERGER, 1984). An Aussagekraft gewinnt das Fehlen von Unterschieden zwischen den Versuchsgruppen in Bezug auf die ovarielle Steroidfreisetzung, wenn die dazugehörigen Gonadotropindaten (SCHALLENBERGER et al., 1984 a) in die Betrachtung Eingang finden. Demgemäß trat in Folge von Hysterektomie post partum ein sofortiger Anstieg in Frequenz und Amplitude der pulsatilen LH-Freisetzung gegenüber den Kontrolltieren auf.

FSH war bei beiden Versuchsgruppen gleich. Bei den hysterektomierten Tieren ergaben sich also trotz erhöhter gonadotroper Stimulierung durch LH keine höheren Östradiol-17 β -Konzentrationen. Das Ovar erscheint somit in dieser Phase relativ refraktär gegenüber Gonadotropinen.

Der LH und FSH erhöhende Effekt der Gonadektomie bei männlichen und weiblichen Individuen verschiedener Spezies ist seit langem bekannt (s. dazu z.B. PARLOW, BAILY und FOOTE, 1973 und NETT, AKBAR und NISWENDER, 1974). Er erklärt sich aus dem Fehlen des negativen Feedback durch die Ovarsterioide auf die Adenohypophyse bzw. den Hypothalamus. Die Gonadotropine schaukeln sich, bei der wichtigsten Hemmechanismen, zu einer erhöhten Frequenz und Amplitude der Freisetzung auf. SCHALLENBERGER und PETERSON (1982) konnten diesen Effekt auch bei kurz post partum ovariektomierten Rindern beobachten. Aufgrund der hier vorliegenden Daten ist es möglich, die Verhältnisse nach Ovariektomie mit denen nach Hysterektomie zu vergleichen. Ist die Einheit von Uterus und Ovar im Puerperium in irgendeiner Weise unterbrochen, resultiert daraus eine vehemente, aber nicht immer gleiche Steigerung in der hypophysären Gonadotropinliberation, wobei LH besonders sensibel und FSH nur kaum reagiert. Obwohl der Uterus in der Post-partum-Phase des Rindes offensichtlich in der Steuerung der Aktivität der Hypophyse eine wichtige Rolle spielt, beeinflusst er die ovarielle Steroidsekretion anscheinend nicht.

Für ein reguläres Ingangkommen der Hypophysenfunktion ist eine intakte Uterus-Ovar-Achse essentiell. Daher müssen ein oder mehrere Faktoren ovariellen und/oder uterinen Ursprungs postuliert werden, die ein verfrühtes Anlaufen der Sexualfunktion beim Rind post partum verhindern.

5.2.4. Zusammenfassende Diskussion

Eine mögliche Ursache für die in den einzelnen Versuchen aufgezeigte, recht unterschiedliche Reaktionslage der Hypophyse auf die Ovarsterioide in verschiedenen Reproduktionsphasen könnte darin liegen, daß die Hypophyse unterschiedliche Sensibilitätsstadien in Bezug auf negatives Feedback durch Steroidhormone durchläuft (SCHALLENBERGER et al., 1984 b u. c). Die Hemmung von LH und FSH durch Östradiol-17 β ist während der Gravidität (s. Versuch 1) sehr viel schwächer ausgeprägt als z.B. post partum (s. Versuch 3), wenn minimale Östradiol-Konzentrationen ausreichen, um die Gonadotropine, speziell LH wirkungsvoll zu unterdrücken.

In der Gravidität erreichen erst die verhältnismäßig hohen Steroidkonzentrationen ab dem 4. oder 5. Monat eine annähernd vergleichbare Wirkung.

Eine kausale Erklärung der dargestellten Phänomene steht noch aus.

6. Zusammenfassung

Um zusätzliche Informationen über die Sekretionsmuster von Östradiol-17 β , Östron und Progesteron in verschiedenen Fortpflanzungsphasen beim Rind zu erhalten, wurden drei Versuche durchgeführt.

Im ersten Versuch wurden Blutproben aus der Vena jugularis von 11 trächtigen Kalbinnen und 3 trächtigen Kühen in verschiedenen Trächtigkeitsstadien gezogen.

Im zweiten Versuch, bei dem die ersten drei Graviditätswochen genauer untersucht werden sollten, wurden Blutproben durch Kanülierung der Vena cava caudalis und der Aorta abdominalis gewonnen.

Im dritten Experiment zur Dokumentierung des Zeitraumes von der Geburt bis zum Wiederaanlaufen von Zyklen post partum wurde die Blutprobengewinnung bei 7 Kalbinnen, 4 davon hysterektomiert, mit derselben Methode durchgeführt.

Östradiol-17 β , Östron und Progesteron wurden mittels spezifischer Radioimmuntests gemessen.

Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Progesteron erreichte im Laufe der ersten beiden Trächtigkeitsmonate seine höchsten Werte und fiel zum Geburtszeitpunkt hin langsam ab. Östradiol-17 β wies am Ende des ersten Graviditätsmonats schon höhere Konzentrationen auf, als in der Lutealphase des Brunstzyklus. Es stieg stetig, mit einem vorübergehenden Abfall im 7. Monat auf eine Konzentration von ungefähr 80 pg/ml am Ende des 9. Monats an.

Östron konnte stets ab dem 4. Monat nachgewiesen werden und erreichte gegen Ende der Gravidität Konzentrationen von etwa 600 pg/ml.

Alle drei erwähnten Hormone wurden während der-Gravidität diskontinuierlich ausgeschüttet. Zwischen den Gonadotropinen und Progesteron konnte ein enger Zusammenhang in der pulsatilen Sekretion gefunden werden. Obwohl sehr starke kurzzeitliche Schwankungen in den Konzentrationen der gemessenen Östrogene auftraten, konnten keine einheitlichen oder gemeinsamen Sekretionsmuster definiert werden.

Progesteron und Östradiol-17 β werden auch in der Frühgravidität diskontinuierlich sezerniert. Bis zum Eintréten der Luteolyse bei den Tieren, die nicht konzipiert hatten, konnten keine Unterschiede in den Sekretionsmustern der beschriebenen Hormone zwischen graviden und nichtgraviden Tieren festgestellt werden.

Während der frühen Post-partum-Phase waren die Steroidhormonkonzentrationen zuerst verhältnismäßig niedrig. Erneute Lutealfunktion war nach ungefähr 14 Tagen p.p. bei den drei Kontrolltieren und bei einem Tier aus der Versuchsgruppe feststellbar. Obwohl die LH-Ausschüttung bei den hysterektomierten Tieren sehr viel stärker war, antworteten die Ovarien nicht mit einer erhöhten Steroidsekretion.

7. Summary

Short-term Secretion Patterns of Some Steroid Hormones During Pregnancy and Post Partum in Dairy Cattle.

Three experiments were carried out to obtain additional information about the secretion patterns of oestradiol-17 β , oestrone and progesterone during the postpartum period. In the first experiment blood samples were withdrawn from 11 pregnant heifers and 3 pregnant cows from the jugular vein throughout pregnancy.

In the second experiment, concerned with early pregnancy in 10 artificially inseminated heifers, blood was frequently taken from vena cava caudalis and aorta abdominalis permanent catheters. In the third experiment covering the period from parturition through the resumption of cyclicity blood was sampled from the same vessels from 7 heifers, 4 out of them hysterectomized immediately post partum.

Oestradiol-17 β , oestrone and progesterone were measured by radioimmunoassay.

Results are as follows:

Progesterone reached its highest concentrations in the first two months of pregnancy and declined slightly towards term. Oestradiol-17 β revealed higher concentrations at the end of the first month than during the luteal phase of the oestrous cycle. It increased steadily with a transitory decline in the seventh month to a concentration of about 80 pg/ml at the end of the ninth month. Oestrone could always be detected starting with the fourth month of gestation and increased to about 600 pg/ml towards the end of pregnancy. The three above mentioned hormones showed a discontinuous pattern of secretion during pregnancy.

A close relationship between the short-term secretion patterns of gonadotrophins and progesterone was obvious but not of LH or FSH and oestradiol and oestrone. There was no concomitant secretion pattern of both oestrogens, although rapid changes in their peripheral concentrations occurred. Progesterone and oestradiol-17 β are already discontinuously secreted in early pregnancy.

Until the onset of luteal regression in those animals who failed to conceive, no difference in secretion patterns of the described hormones in pregnant and nonpregnant animals could be registered.

The mean concentrations of oestradiol-17 β and progesterone were considerably low after parturition. Cyclicity started about 14 days postpartum in three control animals and in one hysterectomized cow. Although there was higher frequency as well as amplitude of pituitary LH secretion in the hysterectomized animals, the ovaries failed to secrete enhanced steroid concentrations.

8. Literaturverzeichnis

- AILENBERG, M. und SHEMESH, M. (1983)
Partial purification of a chorionic gonadotropin-like protein from bovine cotyledons.
Biol. Reprod. 28, 517-522
- AINSWORTH, L. und RYAN, K.J. (1966)
Steroid hormone transformation by endocrine organs from pregnant mammals. I. Estrogen biosynthesis by mammalian placental preparations in vitro.
Endocrinology 79, 875-883
- ALLEN, E. und DOISY, E.A. (1923)
An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action in test animals.
J. Am. Med. Assoc. 81, 819-821
- ALLEN, W.M. und WINTERSTEINER, O. (1934)
Crystalline progestin.
Science 80, 190-191
- AIWACHI, S.N., BLAND, K.P. und POYSER, N.L. (1979)
Uterine prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_2 production and content during the second half of the oestrous cycle of the sheep - possible local control of the uterus by the ovary.
Prostaglandins and Medicine 3, 23-32
- ARMSTRONG, D.T. (1981)
Prostaglandins and follicular functions.
J. Reprod. Fert. 62, 283-291

ARBETTER, K., CHOI, H.S., MÖSTL, E.
und BAMBERG, E. (1984)

Androgens and estrogens in plasma of cows
during pregnancy and induced parturition.
Proc. 10th Int. Congr. Anim. Reprod.
Art. Insem., Urbana-Champaign, Illinois,
USA, Vol. II, 73

ASCHHEIM, S. und ZONDEK, B. (1927)
Hypophysenvorderlappenhormon und
Ovarialhormon im Harn.
Klin. Wschr. 6, 1322

BAIRD, D.T. (1977)
Evidence in vivo for the two-cell
hypothesis of oestrogen synthesis by the
sheep Graafian follicle.
J. Reprod. Fert. 50, 183-185

BARCIKOWSKI, B., CARLSON, J.C.,
WILSON, L. und McCracken, J.A. (1974)
The effect of endogenous and exogenous
estradiol-17 β on the release of
prostaglandin F_{2 α} from the ovine uterus.
Endocrinology 95, 1340-1349

BETTERIDGE, K.J., EAGLESOME, M.D., RANDALL,
G.C.B., MITCHELL, D. und SUDGEN, E.A. (1978)
Maternal progesterone levels as evidence
of luteotrophic or antiluteolytic effects
of embryos transferred to heifers 12-17
days after estrus.
Theriogenology 9, 86 Abstract

- BREITINGER, H.J. (1984)
Sekretionsmuster von ovariellen Oxytocin
im Zyklus und nach Hysterektomie sowie
Versuche zum Einfluß von Oxytocin-
Antikörpern auf den Zyklus beim Rind.
Inauguraldissertation, Tierärztliche
Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München
- BULMAN, D.C. und LAMMING, G.E. (1978)
Milk progesterone levels in relation to
conception, repeat breeding and factors
influencing acyclicity in dairy cows.
J. Reprod. Fert. 54, 447-458
- BUTENANDT, A. (1929)
Über "Progynon", ein krystallisiertes
weibliches Sexualhormon.
Naturwiss. 17, 879
- BUTENANDT, A. (1932)
Über die Chemie der Sexualhormone.
Angew. Chemie 45, 655
- BUTENANDT, A., WESTPHAL, K.
und HOHLWEG, W. (1934)
Über das Hormon des Corpus luteum.
Hoppe-Seylers Zeitschrift physiol. Chem.
227, 84
- CORNER, G.W. und ALLEN, W.M. (1928)
Physiology of the corpus luteum.
I. The effect of very early ablation of
the corpus luteum upon embryos and uterus.
Am. J. Physiol. 86, 74-81

COUDERT, S.P., PHILLIPS, G.D., FAIMAN, C.,
CHERNECKI, W. und PALMER, M. (1974)

A study of the utero-ovarian circulation
in sheep with reference to local transfer
between venous and arterial blood.

J. Reprod. Fert. 36, 319-331

DÄSSLER, C.-G. (1981)

Chemie, Biochemie und Nachweis der
Steroidhormone.

In: Döcke, F.

Veterinärmedizinische Endokrinologie

VEB Gustav Fischer Verlag, Jena

2. Auflage

DIERSCHKE, D.J., BHATTACHARYA, A.N.,
ATKINSON, L.E. und KNOBIL, E. (1970)

Circhoral oscillations of plasma LH levels
in the ovariectomized rhesus monkey.

Endocrinology 87, 850-853

DÖCKE, F. (1981)

Veterinärmedizinische Endokrinologie

VEB Gustav Fischer Verlag, Jena

2. Auflage

DOISY, E.A., VELER, C.D. und THAYER, S.A. (1929)

Folliculin from urine of pregnant women.

Am. J. Physiol. 90, 329-330

EDQVIST, L.-E., EKMAN, L., GUSTAFSSON, B.
und JOHANSSON, E.D.B. (1973)

Peripheral plasma levels of oestrogens
and progesterone during late bovine
pregnancy.

Acta endocr. (Kbh.) 72, 81-88

- ELEY, R.M., THATCHER, W.W., BAZER, F.W.
und FIELDS, M.J. (1983)
Steroid metabolism by the bovine uterine
endometrium and conceptus.
Biol. Reprod. 28, 804-816
- ESTERGREEN, V.L., FROST, O.L., GOMEZ, W.R.,
ERB, R.E. und BULLARD, J.F. (1967)
Effect of ovariectomy on pregnancy
maintenance and parturition in dairy cows.
J. Dairy Sci. 50, 1293-1295
- EVANS, G. und WAGNER, W.C. (1981)
In vitro oestrogen synthesis by bovine
placenta during pregnancy and induced
parturition.
Acta endocr. (Kbh.) 98, 119-125
- FECK, H. (1985)
Inauguraldissertation Tierärztliche
Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München
In Vorbereitung
- FERRELL, C.L., FORD, S.P., PRIOR, R.L.
und CHRISTENSON, R.K. (1983)
Blood flow, steroid secretion and
nutrient uptake of the gravid bovine
uterus and fetus.
J. Anim. Sci. 56, 656-667
- FIESER, L.F. und FIESER, M. (1967)
Steroids
Reinhold Publishing Co.,
New York, Amsterdam, London
2. Auflage

FLINT, A.P.F. und SHELDRIK, E.L. (1983)

Evidence for a systemic role of ovarian oxytocin in luteal regression in sheep.
J. Reprod. Fert. 67, 215-225

FRAENKEL, S. (1903)

Die Funktion des Corpus luteum.
Arch. Gynäkol. 68, 438-545

GENGENBACH, D.R., HIXON, J.E. und HANSEL, W. (1977)

A luteolytic interaction between estradiol and prostaglandin $F_{2\alpha}$ in hysterectomized ewes.
Biol. Reprod. 16, 571-579

GEY, G.O., SEEGER, G.E. und HELLMAN, L.M. (1938)

The production of a gonadotrophic substance (prolan) by placental cells in tissue culture.
Science 88, 306-307

GINTHER, O.J. und DEL CAMPO, C.H. (1973)

Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: areas of close apposition between the ovarian artery and vessels which contain uterine venous blood in sheep.
Am. J. Vet. Res. 34, 1387-1393

GINTHER, O.J. und DEL CAMPO, C.H. (1974)

Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: cattle.
Am. J. Vet. Res. 35, 193-203

GODING, J.R. (1974)

The demonstration that $\text{PGF}_{2\alpha}$ is the
uterine luteolysine in the ewe.

J. Reprod. Fert. 38, 261-271

GODING, J.R., HARRISON, F.A., HEAP, R.B.
und LINZELL, J.L. (1967)

Ovarian activity in the ewe after
autotransplantation of the ovary or the
uterus to the neck.

J. Physiol. (Lond.) 191, 129-130

HALBAN, J. (1905)

Die innere Sekretion von Ovarium und
Plazenta und ihre Bedeutung für die
Funktion der Milchdrüse.

Arch. Gynäkol. 75, 353-441

HANSEL, W. (1967)

Studies on the formation and maintenance
of the corpus luteum.

In: Lamming, G.E. und Amoroso, E.C. (Hrsg.)
Reproduction in the female mammal, 346-365
Butterworths, London

HARTMANN, M. und WETTSTEIN, A. (1934)

Ein kristallisiertes Hormon aus Corpus luteum.
Helv. chim. Acta 17, 878

HEAP, R.B. (1975)

Role of hormones in pregnancy

In: Austin, C.R. und Short, R.V. (Hrsg.)

Hormones in reproduction, pp 73-105

Cambridge University Press, Cambridge

HEIDRICH, H.J. (1955)

Zur Amputatio uteri beim Rind.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 68, 183-185

HENRICKS, D.M., DICKEY, F.J., HILL, J.R.
und JOHNSTON, W.E. (1972)

Plasma etrogen and progesterone levels
after mating and during late pregnancy
and postpartum in cows.

Endocrinology 90, 1336-1342

HILLIER, S.G. (1981)

Regulation of follicular oestrogen
biosynthesis: a survey of current concepts.
J. Endocr. 89, 3P-18P

HIXON, J.E. und HANSEL, W. (1974)

Evidence for preferential transfer of
prostaglandin $F_{2\alpha}$ to the ovarian artery
following intrauterine administration
to cattle.

Biol. Reprod. 11, 543-552

HIXON, J.E., PIMENTEL, C.A., WESTON, P.G.,
SHAFETZ, E.P., SHANKS, R.D. und HANSEL, W. (1983a)

A luteolytic interaction between
estradiol benzoate and $PGF_{2\alpha}$ in cattle.

J. Anim. Sci. 56, 1190

HIXON, J.E., PLJANOWSKI, G.J., WESTON, P.G.,
SHANKS, R.D. und WAGNER, W.C. (1983b)

Evidence for an oscillator other than
luteinizing hormone controlling the
secretion of progesterone in cattle.

Biol. Reprod. 29, 1155-1162

HODGEN, G.D., DUFAU, M.L., CATT, K.J.
und TULLNER, W.W. (1972)

Estrogens, progesterone and chorionic
gonadotropin in pregnant rhesus monkeys.
Endocrinology 91, 896-900

HOFFMANN, B., SCHAMS, D., BOPP, R.,
ENDER, M.L., GIMENEZ, T. und KARG, H. (1974)

Luteotrophic factors in the cow:
evidence for LH rather than prolactin.
J. Reprod. Fert. 40, 77-85

HOFFMANN, B., KYREIN, H.J. und ENDER, M.L. (1973)

An efficient procedure for the determination
of progesterone by radioimmunoassay applied
to bovine peripheral plasma.
Hormone Research 4, 302-310

HOFFMANN, B., SCHMIDT, J. und
SCHALLENBERGER, E. (1979)

Hormonal mechanisms involved in control
of parturition in the cow.

In: Hoffmann, B., Mason, I.L. und
Schmidt, J. (Hrsg.)

Calving problems and early viability of
the calf. Current topics of veterinary
medicine and animal science.

Vol. 4, 263-281

Martinus Nijhoff Publishers

Den Haag, Boston, London

- HOFFMANN, B., WAGNER, W.C.,
RATTENBERGER, E. und SCHMIDT, J. (1977)
Endocrine relationships during late
gestation and parturition in the cow.
In: Ciba Foundation Symposium 47
(New Series)
The fetus and birth.
Elsevier, Excerpta Medica, North
Holland, Amsterdam, Oxford, New York, 107-125
- HOFFMANN, B., WAGNER, W.C. und GIMÉNEZ, T. (1976)
Free and conjugated steroids in maternal
and foetal plasma in the cow near term.
Biol. Reprod. 15, 126-133
- KARG, H. und SCHALLENBERGER, E. (1983)
Regulation der ovariellen Steroidhormon-
sekretion post partum.
Wien. tierärztl. Mschr. 70, 238-243
- KARLSON, P. (1980)
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für
Mediziner und Naturwissenschaftler.
11. Auflage, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, New York
- KINDAHL, H., EDQVIST, L-E., BANE, A.
und GRANSTRÖM, E. (1976)
Blood levels of progesterone and
15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin $F_{2\alpha}$
during the normal oestrous cycle and
early pregnancy in heifers.
Acta endocr. (Kbh.) 82, 134-149

- KINDAHL, H., EDQVIST, L.E.,
LARSON, K. und MALMQVIST, A. (1982)
Influence of prostaglandins on ovarian
function postpartum.
In: Karg, H. und Schallenberger, E. (Hrsg.)
Factors influencing fertility in the
postpartum cow.
Current topics in veterinary medicine and
animal science Vol. 20, 173-196
Martinus Nijhoff Publishers,
Den Haag, Boston, London
- KNOBIL, E. (1980)
The neuroendocrine control of the
menstrual cycle.
Rec. Prog. Horm. Res. 36, 55-88
- KRUIP, TH.A.M. und DIELEMAN, S.J. (1983)
Steroidhormonproduktion in vitro durch
Ovarfollikel.
Wien. tierärztl. Mschr. 70, 203-206
- LAMOND, D.R. und DROST, M. (1974)
Blood supply to the bovine ovary.
J. Anim. Sci. 38, 106-112
- LAWSON, R.A.S. und FINDLAY, J.K. (1977)
Embryo maternal interactions concerned
with recognition of pregnancy.
In: Calaby, J.H. und Tyndale-Biscoe, C.H.
(Hrsg.) Australian Academy of Science, 349-357

- LINDNER, H.R., SASS, M.B. und MORRIS, B. (1964)
Steroids in the ovarian lymph and blood
of conscious ewes.
J. Endocr. 30, 361-376
- LITTLE, D.E., RAHE, C.H., FLEEGER, J.L.
und HARMS, P.G. (1982)
Episodic release of LH during gestation
in the cow.
J. Reprod. Fert. 66, 687-690
- LOEB, L. (1927)
The effects of hysterectomy on the system
of sex organs and on their periodicity of
the sexual cycle in the guinea pig.
Am. J. Physiol. 83, 202-224
- LUKASZEWSKA, J. und HANSEL, W. (1980)
Corpus luteum maintenance during early
pregnancy in the cow.
J. Reprod. Fert. 59, 485-493
- MacDONNELL, H.F., BOLAND, M.P.
und GORDON, I. (1984)
Plasma oestrogen levels throughout gestation
in Friesian cows carrying single, twin and
one set of triplet calves.
Proc. 10th Int. Congr. Anim. Repro. Art.
Insem., Urbana-Champaign, Illinois, USA,
Vol. II, 76
- MALVEN, P.V. und HANSEL, W. (1964)
Ovarian function in dairy heifers
following hysterectomy.
J. Dairy Sci. 47, 1388-1393

McCRACKEN, J.A. (1971)

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and corpus luteum regression
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 456-469

McCRACKEN, J.A. (1984)

Update on luteolysis-receptor regulation
of pulsatile secretion of prostaglandin $F_{2\alpha}$
from the uterus.

Research in Reproduction 6, 1-2

McCracken, J.A., CARLSON, J.C., GLEW, M.E.,
GODING, J.R. und BAIRD, D.T. (1972)

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ identified as a
luteolytic hormone in sheep.

Nature 238, 129-134

MÖSTL, E. CHOI, H.S. und BAMBERG, E. (1984)

In vitro steroid metabolism in cells
of the bovine placenta.

Proc. 10th Int. Congr. Anim. Reprod. Art.

Insem., Urbana-Champaign, Illinois, USA,

Vol. II, 93

MURATA, M. und ADACHI, K. (1927)

Über die künstliche Erzeugung des Corpus
luteum durch Injektion der Plazentarsubstanz
aus frühen Schwangerschaftsmonaten.

Z. Geburtshilfe Gynäkol. 92, 45-71

NALBANDOV, A.V. (1970)

First annual Carl G. Hartmann lecture.

Comparative aspects of corpus luteum function.

Biol. Reprod. 2, 7-13

NETT, T.M., AKBAR, A.M. und NISWENDER, G.D. (1974)
Serum levels of luteinizing hormone and
gonadotrophin-releasing hormone in
cyclic, castrated and anestrus ewes.
Endocrinology 94, 713-718

PARLOW, A.F., BAILEY, C.M. und
FOOTE, W.D. (1973)
The unusual effect of gonadectomy on
pituitary gonadotrophins in the male bovine.
J. Reprod. Fert. 33, 441-450

PETERS, A.R. und LAMMING, G.E. (1984)
Endocrine changes in the post-partum
period.
Proc. 10th Int. Congr. Anim. Reprod. Art.
Insem., Urbana-Champaign, Illinois, USA,
Vol. IV, III 17-24

RAMPP, J. (1982)
Untersuchungen zur Kurzzeitsekretion des
Luteinisierungshormons (LH) während der
Gravidität beim Rind.
Dipl. Arbeit, Fachbereich Landwirtschaft
und Gartenbau, TU München-Weihenstephan

ROBERTSON, H.A. und KING, G.J. (1979)
Conjugated and unconjugated oestrogens in
fetal and maternal fluids of the cow.
J. Reprod. Fert. 55, 463-470

ROBINSON, R., BAKER, R.D.,
ANASTASSIADIS, P.A. und COMMON, R.H. (1970)
Estrone concentrations in the peripheral
blood of pregnant cows.
J. Dairy Sci. 53, 1592-1595

- RÜSSE, M. (1968)
Beziehungen zwischen Uterusinvolutions- und
Konzeptionsbereitschaft beim Rind.
Zuchthyg. 3, 183-190
- RYAN, K.J. (1973)
Steroid hormones in mammalian pregnancy.
In: Greep, R.O. und Astwood, E.B. (Hrsg.)
Handbook of Physiology, sect. 7, Vol. II,
285-293, Amer. Physiol. Soc., Washington D.C.
- SCHALLENBERGER, E., SCHAMS, D. und
ZOTTEMEIER, K. (1978)
Response of lutropin (LH) and follitropin
(FSH) to the administration of gonadoliberein
(GnRH) in pregnant and postpartum cattle,
including experiments with prolactin
suppression.
Theriogenology 10, 35-53
- SCHALLENBERGER, E., OERTERER, U. und
HUTTERER, G. (1982)
Neuroendocrine regulation of postpartum
function. In: Karg, H. und Schallenberg, E.
(Hrsg.). Factors influencing fertility
in the postpartum cow. Current topics in
veterinary medicine and animal science,
Vol. 20, 123-147, Martinus Nijhoff
Publishers, Den Haag, Boston, London
- SCHALLENBERGER, E. und PETERSON, A.J. (1982)
Effect of ovariectomy on tonic gonadotrophin
secretion in cyclic and post-partum dairy cows.
J. Reprod. Fert. 64, 47-52

SCHALLENBERGER, E. und RAMPP, J. (1983)

Veränderungen in der tonischen Gonadotropin-
und Progesteronsekretion während der
Gravidität beim Rind.

Zuchthyg. 18, 118 Abstrakt

SCHALLENBERGER, E., RAMPP, J. und
WALTERS, D.L. (1983)

Pulsatile progesterone secretion occurs
during midgestation in the cow even though
pulsatile LH secretion is abolished.

J. Anim. Sci. 57, Suppl. I, 371, Abstract 577

SCHALLENBERGER, E., BREITTINGER, H.J.,
OSCHMANN, S.J., SCHAMS, D. und
WALTERS, D.L. (1984a)

Hysterectomy post partum: changes in the
secretory pattern of gonadotrophins, ovarian
steroids and ovarian oxytocin.

Acta endocr. (Kbh.) 105, Suppl. 264, Abstract 83

SCHALLENBERGER, E., SCHAMS, D.,
BULLERMANN, B. und WALTERS, D.L. (1984b)

Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian
steroids and ovarian oxytocin during
prostaglandin-induced regression of the
corpus luteum in the cow.

J. Reprod. Fert. 71, 493-501

SCHALLENBERGER, E., WALTERS, D.L.,
OSCHMANN, S.J. und MEYER, H.H.D. (1984c)

Endocrine changes during the early postpartum
period in dairy cattle.

Proc. 10th Int. Congr. Anim. Reprod. Art.

Insem., Urbana-Champaign, Illinois, USA,

Vol. IV, III 9-16

- SCHALLENBERGER, E. und PROKOPP, S. (1985)
Gonadotrophins and ovarian steroids in cattle.
IV. Reestablishment of the stimulatory
feedback action of oestradiol-17 β on LH and FSH.
Acta endocr. (Kbh.), zur Publikation
eingereicht.
- SCHAMS, D., HOFFMANN, B., FISCHER, S.,
MÄRZ, E. und KARG, H. (1972)
Simultaneous determination of LH and
progesterone in peripheral bovine blood
during pregnancy, normal and corticoid-
induced parturition and the post-partum
period.
J. Reprod. Fert. 29, 37-48
- SCHÖNDORFER, A.M. (1982)
Untersuchungen über den Einfluß pulsatiler
Gonadotropinfreisetzungen auf die Progesteron-
sekretion beim Rind.
Inauguraldissertation, Tierärztliche
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München.
- SCHWENK, E. und HILDEBRANDT, F. (1933)
Reduktion des Follikelhormons.
Naturwiss. 21, 177
- SHEMESH, M. (1980)
Progesterone cyclicity and the effect of
the conceptus on plasma progesterone in
cattle and sheep.
Proc. 9th Int. Congr. Anim. Reprod. Art.
Insem., Madrid, Spanien, Vol. II, 103-108

- SHEMESH, M., HANSEL, W. und
STRAUSS, J.F. III (1983)
Bovine placentomes contain factors which
decrease progesterone secretion.
Biol. Reprod. 29, 856-862
- SŁEBODZINSKI, A. (1981)
Gravidität, Geburt und Neugeborenes.
In: Döcke, F.
Veterinärmedizinische Endokrinologie
2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena
- SLOTTA, K.H., RUSCHIG, H. und FELS, E. (1934)
Reindarstellung der Hormone aus dem
Corpus luteum.
Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 1270
- SMITH, O.W. (1960)
Estrogens in the ovarian fluid of
normally menstruating women.
Endocrinology 67, 698-707
- THORBURN, G.D., CHALLIS, J.R. und
CURRIE, W.B. (1977)
Control of parturition in domestic animals.
Biol. Reprod. 16, 18-27
- VOGT, K. (1984)
Radioimmunologische Bestimmung von Trenbolon
in Urin, Galle und Kot von Mastkälbern nach
subkutaner Implantation von Revalor.
Archiv für Lebensmittelhygiene 35, 27-32

- WALTERS, D.L., SCHALLENBERGER, E.
und SCHAMS, D. (1982)
Pulsatile secretion of ovarian steroids
and ovarian oxytocin during the oestrus
cycle of the cow.
Proc. of the Winter Meeting of the Society
for the Study of Fertility, Dec. 16-17,
at the Zoological Soc. London, 8, Abstract Nr. 5
- WALTERS, D.L. und SCHALLENBERGER, E. (1983)
Kurzzeitsekretion von Östradiol-17ß und
Progesteron beim Rind. Vergleich der Kon-
zentrationen im Blutplasma der V. cava
und der V. jugularis.
Wien. tierärztl. Mschr. 70, 247-248
- WALTERS, D.L. und SCHALLENBERGER, E. (1984)
Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian
steroids and ovarian oxytocin during the
preovulatory phase of the oestrous cycle in
the cow.
J. Reprod. Fert. 71, 503-512
- WALTERS, D.L., SCHAMS, D. und
SCHALLENBERGER, E. (1984)
Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian
steroids and ovarian oxytocin during the
luteal phase of the oestrous cycle in the cow.
J. Reprod. Fert. 71, 479-491
- WATHES, D.C. und SWANN, R.W. (1982)
Is oxytocin an ovarian hormone ?
Nature 297, 225-227

WILKS, J.W., FORBES, K.K. und
NORLAND, J.F. (1973)

Prostaglandins and in vitro ovarian
progestin biosynthesis.

Prostaglandins 3, 427-437

WILLIAMS, K.J.H., HENRY, D.H.,
COLLINS, D.C. und LAYNE, D.S. (1968)

Metabolism of 4-¹⁴C-17 β -³H-estradiol-17 α
and 16-¹⁴C-17 α -³H-estradiol-17 β by the
rabbit.

Endocrinology 83, 113-117

WILTANK, J.N. und CASIDA, L.E. (1956)

Alteration of ovarian activity by hysterectomy.

J. Anim. Sci. 15, 134-140

YATES, F.E. (1981)

Analysis of endocrine signals: the engineering
and physics of biochemical communication systems.

Biol. Reprod. 24, 73-94

ZANDER, J., BRENDL, E., von MÜNSTERMANN,
A.-M., DICZFALUSZY, E., MARTINSEN, B. und
TILLINGER, K.-G. (1959)

The identification and estimation of
oestradiol-17 β and oestrone in human ovaries.

Act. Obst. Gynecol. Scand. 38, 724-736

9. Anhang

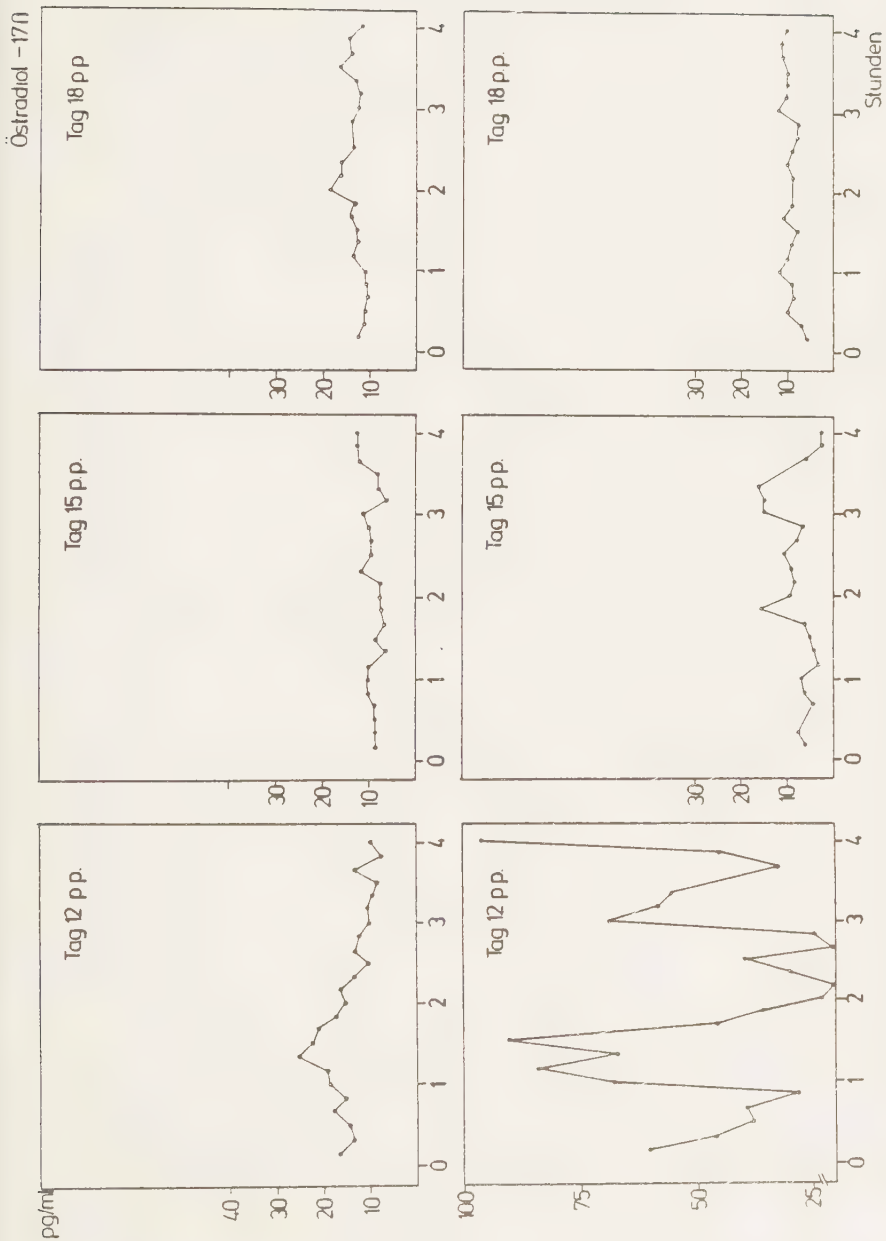


Abb. 20: Östradiolverlaufskurven von "CLOE" (hyst.) oben und "EOS" (intakt) unten (Versuch 3)

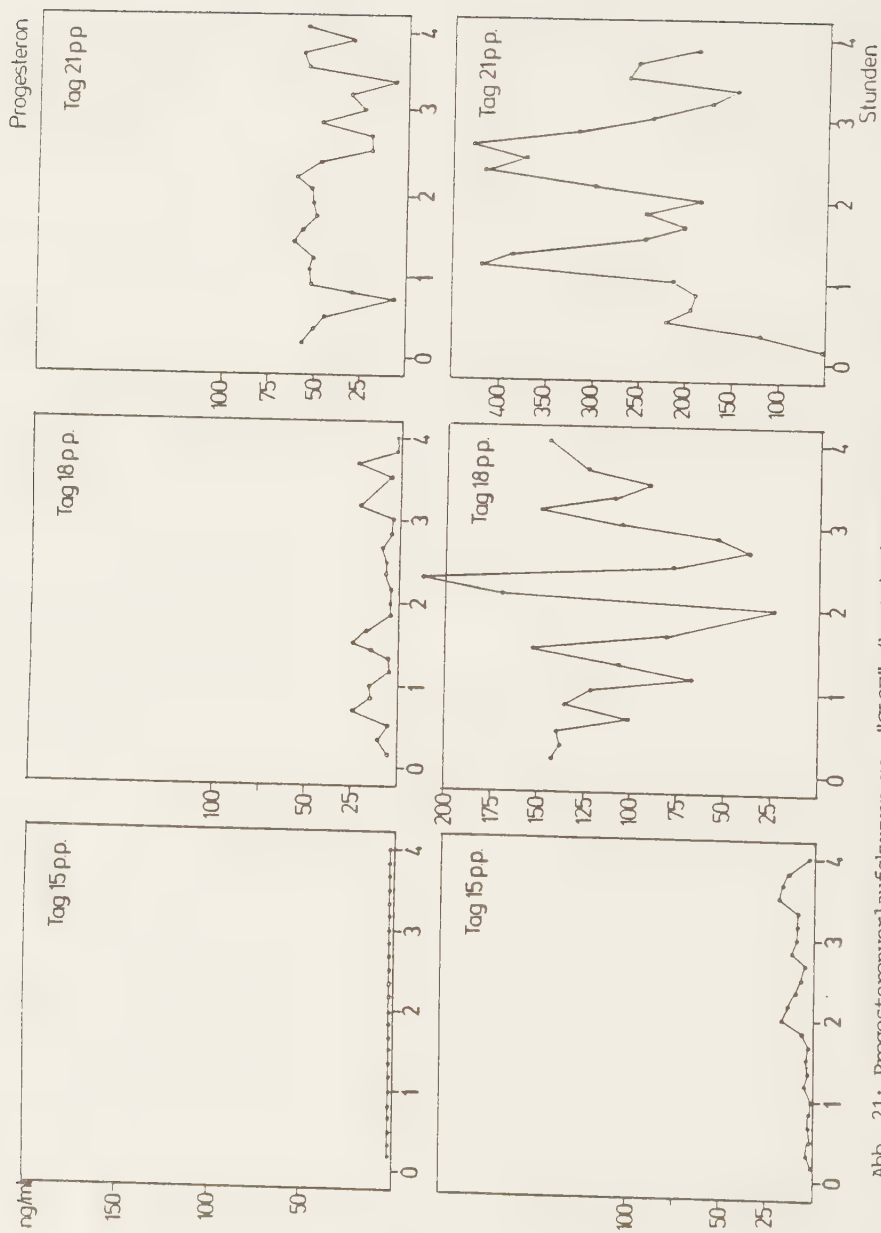


Abb. 21: Progesteronverlaufskurven von "CLOE" (hyst.) oben und "EOS" (intakt) unten
(Versuch 3)

Abb. 22:
Verlaufsprofile
von Östradiol-17 β
im 1.-4. Graviditätsmonat
(Versuch 1)

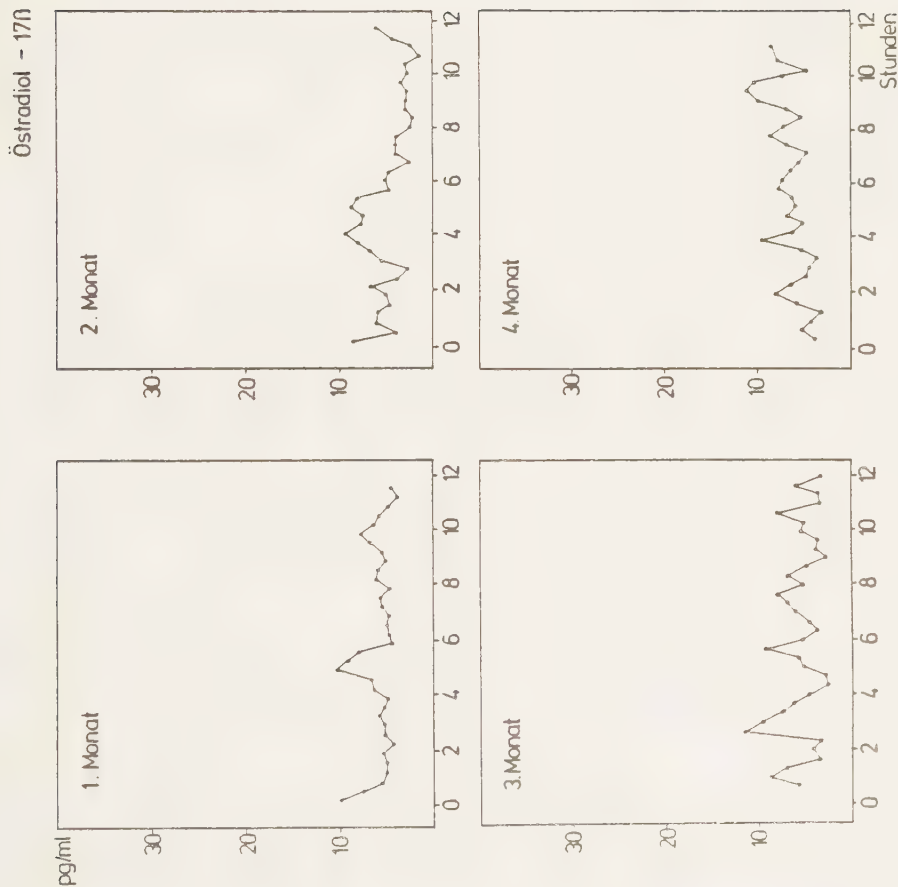


Abb. 23:
Verlaufsprofile
von Östradiol-17 β
im 4.-9. Graviditätsmonat
(Versuch 1)

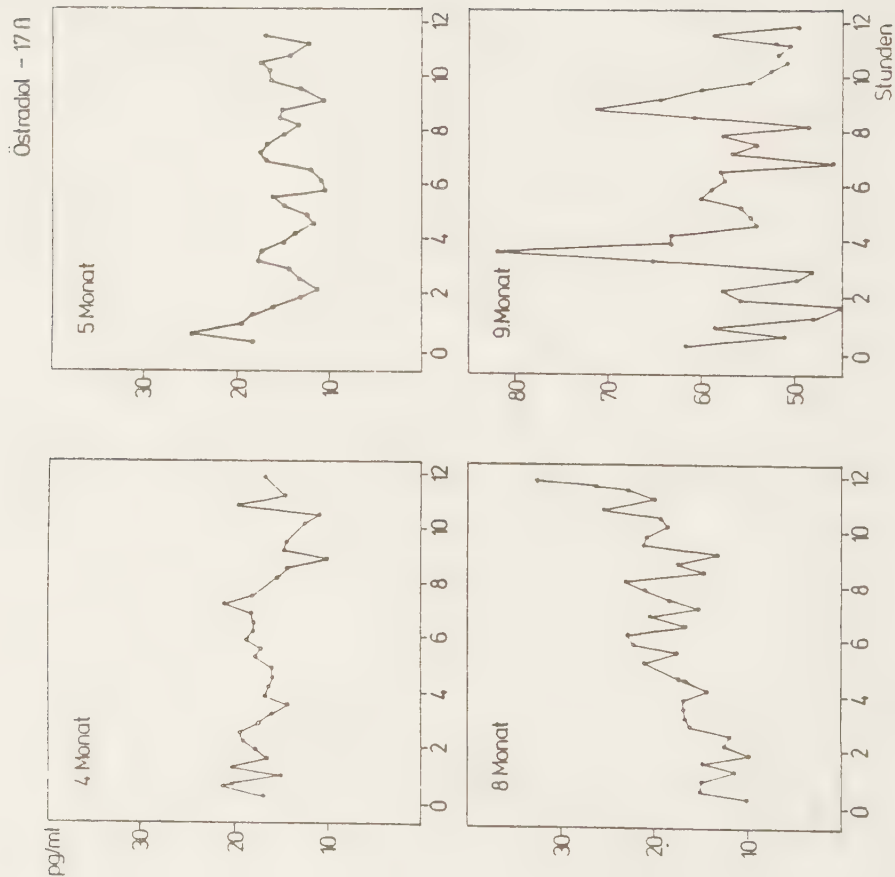
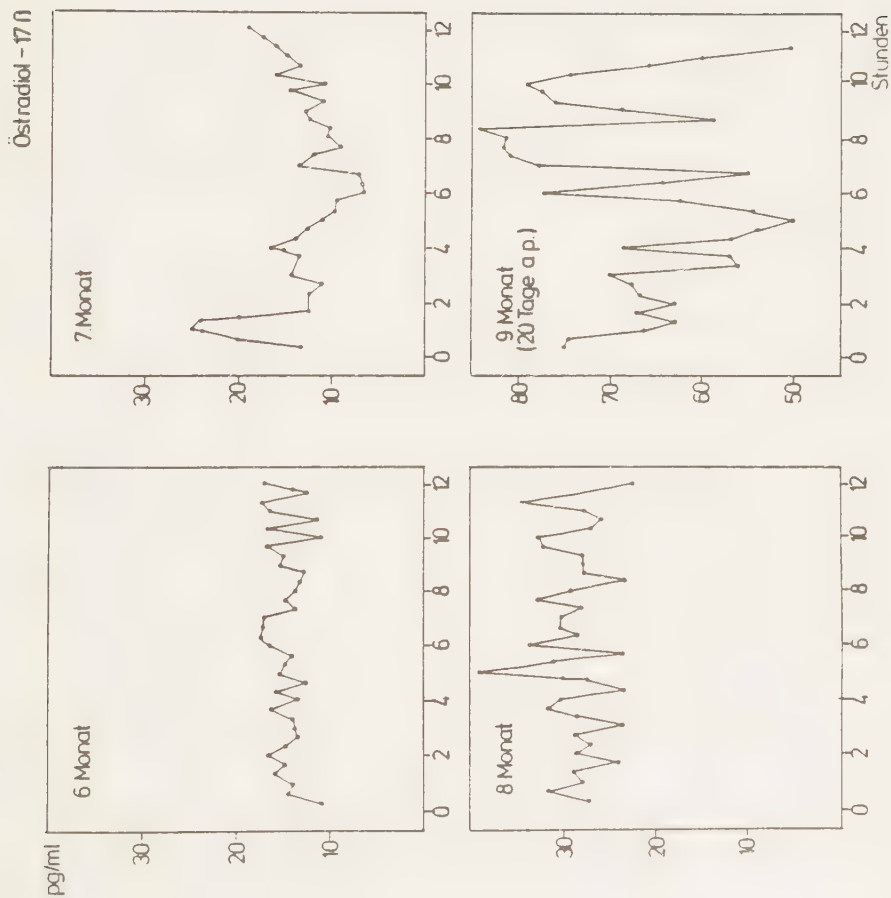


Abb. 24:
Verlaufsprofile
von Östradiol-17 β
im 6.-9. Gravidi-
tätsmonat
(Versuch 1)



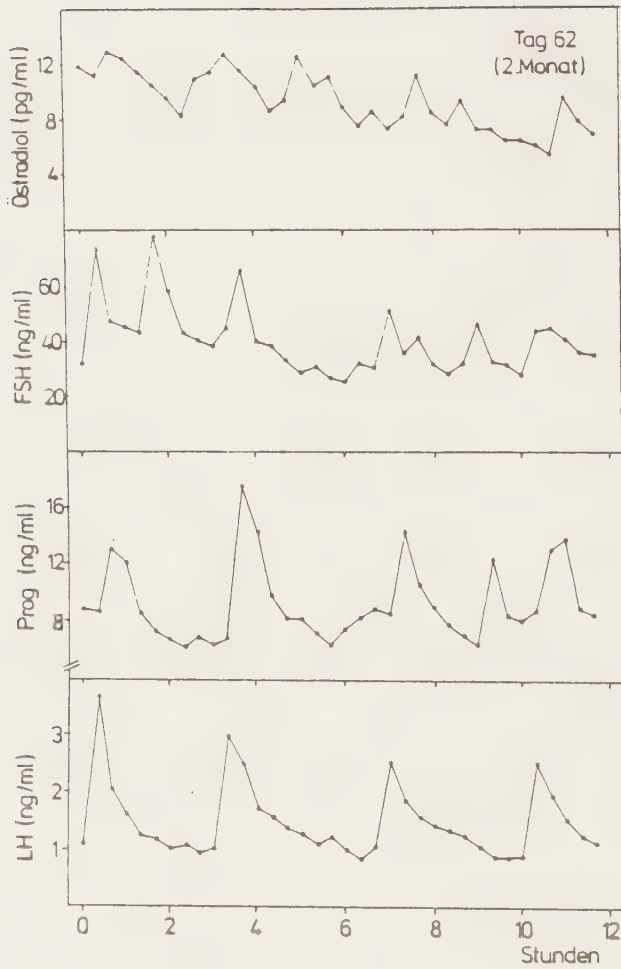


Abb. 25: Sekretionsmuster von Gonadotropinen und Ovarsteroiden im 2. Trächtigkeitsmonat (Versuch 1)

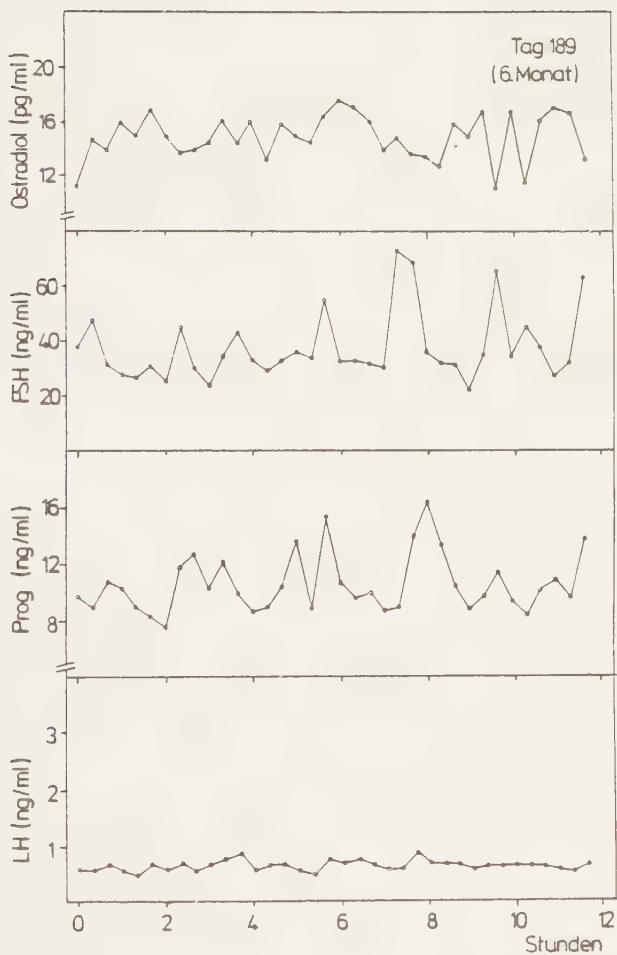


Abb. 26 Sekretionsmuster von Gonadotropinen und Ovarsteroiden im 6. Trächtigkeitsmonat (Versuch 1)

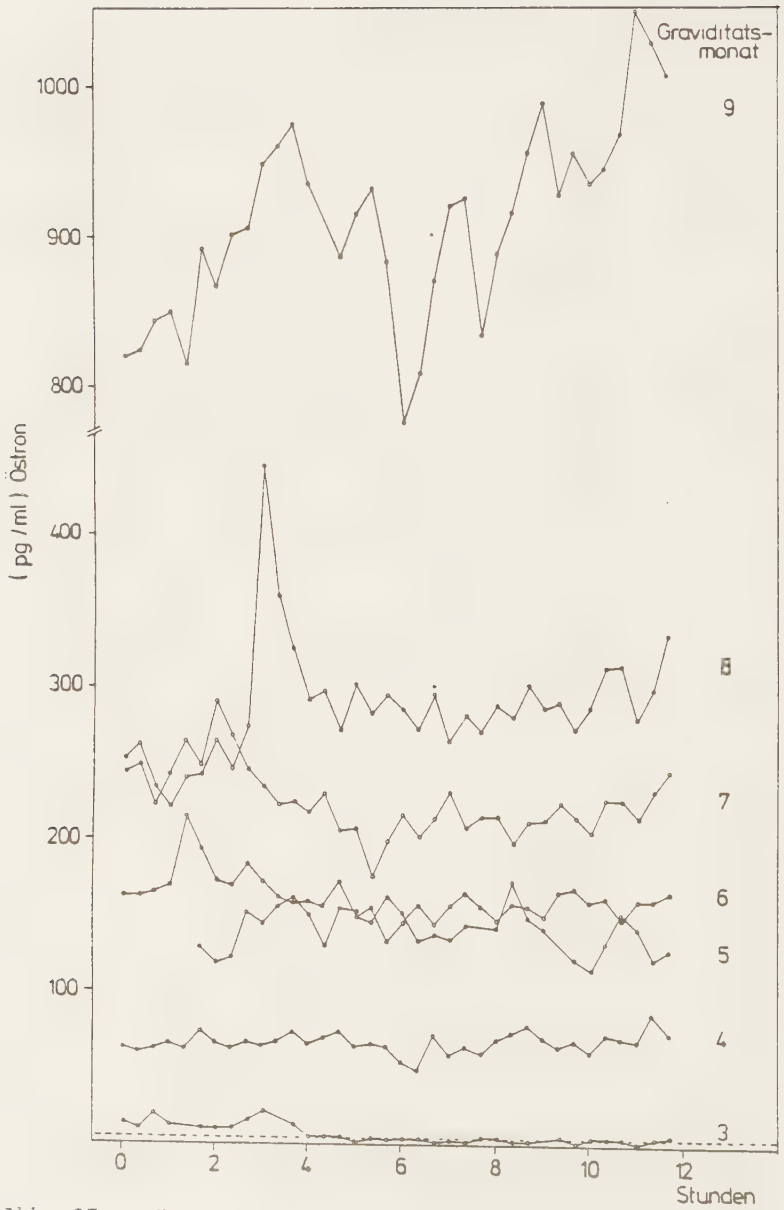


Abb. 27: Östronprofile während des Trächtigkeitsverlaufs bei Einlingsgravidität ("ROMEIA")

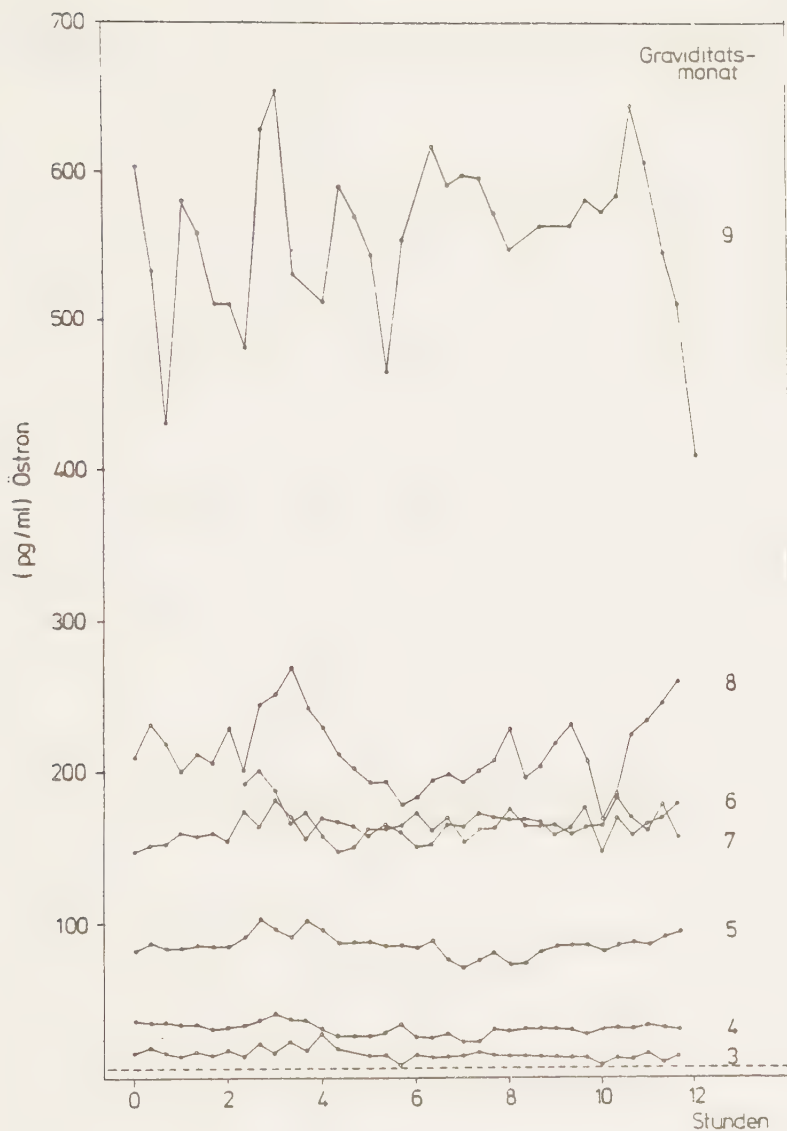


Abb. 28: Östronprofile während des Trächtigkeitsverlaufs bei Zwillingsgravidität ("REGINE")

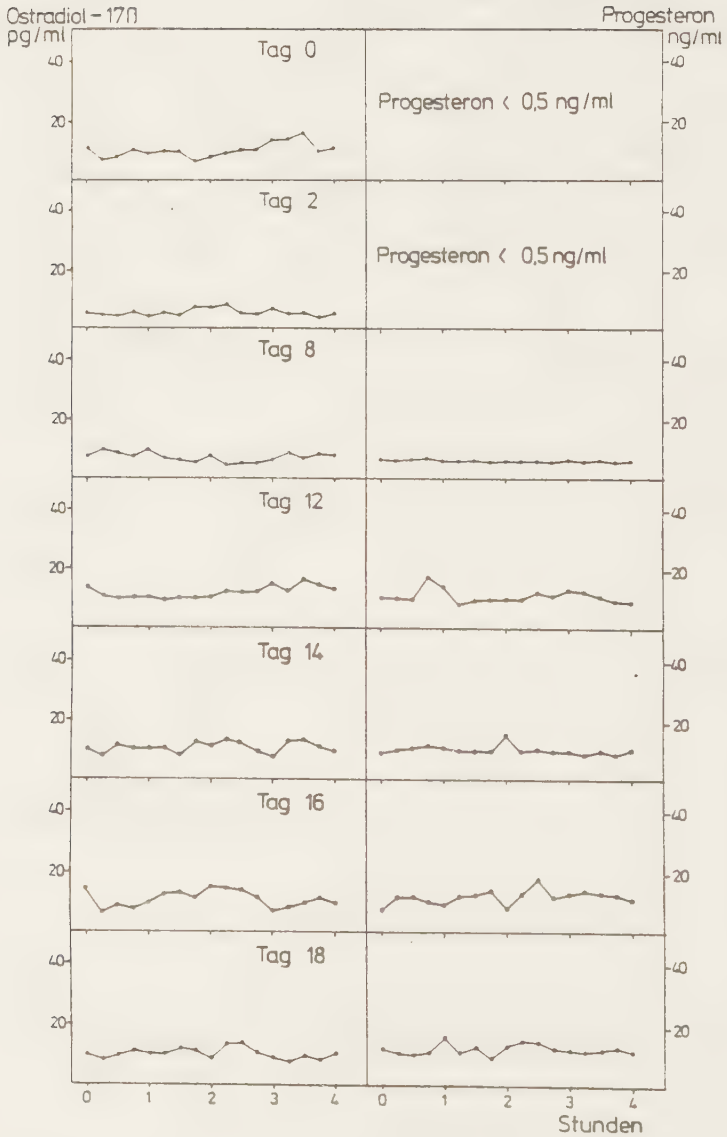


Abb. 29: Östradiol und Progesteron in der Frühgravidität ("IRENE")

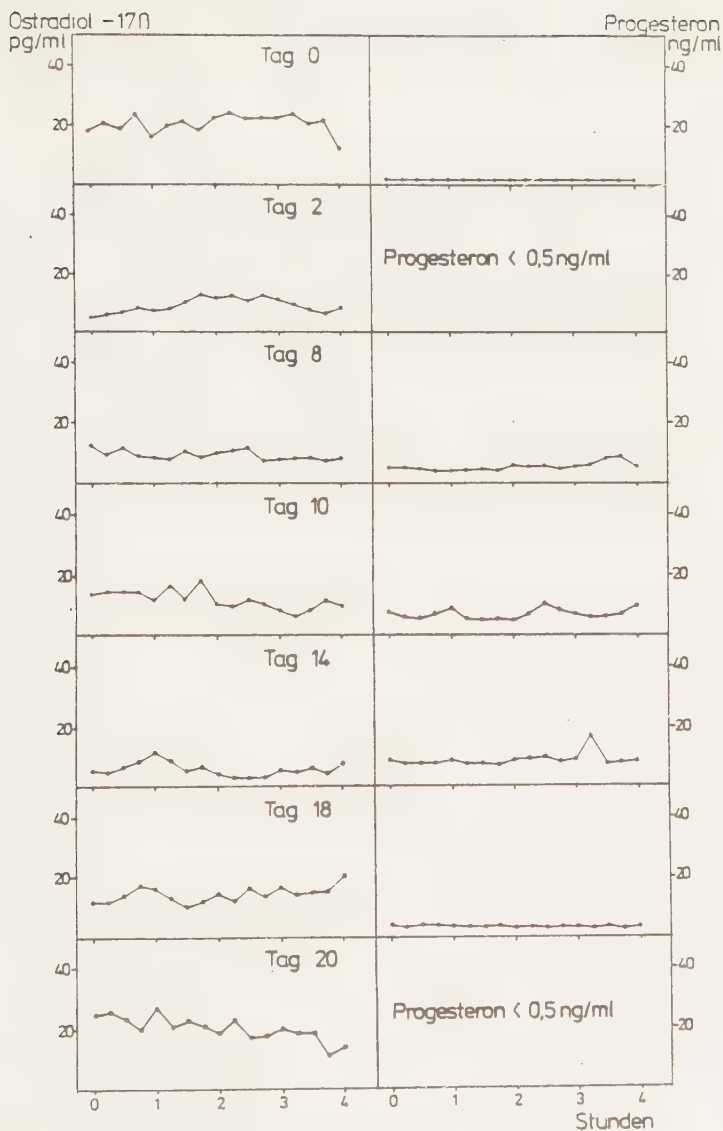


Abb. 30 Östradiol und Progesteron 0 - 20
Tage post insemin. bei "LINSE"
(nichtgravid)

Danksagungen

Bei Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. H. Karg möchte ich mich für die Überlassung des Themas bedanken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. E. Schallenger für die vielen Ratschläge und die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Versuche. Sehr dankbar bin ich Fräulein I. Redl für ihre gewissenhafte Arbeit im Labor. Für die ideelle Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Dr. K. Vogt, Herrn Dr. H.H.D. Meyer und Herrn M. Rapp. Weiterhin gebührt mein Dank den Herren S. Prokopp, W. Gailer, J. Oberpriller und George S. Crocker sowie Frau G. Firsching und Frau D. Scheid.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Name: Stefan Joachim Oschmann
geboren: am 25. Juli 1957 in Würzburg
Eltern: Dr. Karl Georg Oschmann
prakt. Tierarzt in Hammelburg
Gertraud, geb. Keßler

Schulischer und beruflicher Werdegang

1963-1967	Besuch der Volksschule Hammelburg
1967-1976	Besuch des Frobenius Gymnasiums Hammelburg
1976	Allgemeine Hochschulreife
1976-1977	Ableistung des Grundwehrdienstes
WS 1977/78-	
WS 1982/83	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Dez. 1982	Abschluß der Tierärztlichen Prüfung
Feb. 1983	Approbation als Tierarzt
Feb. 1983-	
Apr. 1984	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie der Süddeutschen Versuchs- und Forschungs- anstalt für Milchwirtschaft Weihenstephan der Technischen Universität München. Während dieser Zeit Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

